

Contribution à l'Étude des Néphropathies expérimentales par sérum néphrotoxique

Travail du service d'immunologie de l'Institut Pasteur de Lyon
et du laboratoire de la clinique médicale du Professeur P.-Ravault

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTE MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

et soutenue publiquement le 21 Décembre 1955

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

René ORAND

Né le 6 Février 1929, à Lyon

ANCIEN ÉLÈVE DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

IMPRIMERIE DE TRÉVOUX

J. PATISSIER

1955

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES NÉPHROPATHIES EXPÉRIMENTALES
PAR SÉRUM NÉPHROTOXIQUE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Contribution à l'Étude des Néphropathies expérimentales par sérum néphrotoxique

Travail du service d'immunologie de l'Institut Pasteur de Lyon
et du laboratoire de la clinique médicale du Professeur P.-Ravault

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTE MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

et soutenue publiquement le 21 Décembre 1955

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

René ORAND

Né le 6 Février 1929, à Lyon

ANCIEN ÉLÈVE DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

IMPRIMERIE DE TRÉVOUX
J. PATISSIER

1955

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire	M. J. LÉPINE
Doyen	M. H. HERMANN
Assesseur	M. J. GATE

Professeurs Honoraires

MM. NICOLAS, COLLET, CLUZET, BÉRARD, GUIART, PIÉRY, CADE, PATEL, LÉPINE, SAVY, TRILLAT, LERICHE, MOURIQUAND, MAZEL, LEULIER, GARIN

Professeurs

Clinique médicale A.....	FROMENT
Clinique médicale B.....	P. KAVAUULT
Clinique chirurgicale A.....	SANTY
Clinique chirurgicale B.....	WERTHEIMER
Clinique Ophtalmologique	BONNET
Clinique urologique	CIBERT
Clinique et prophylaxie de la tuberculose.....	DUFOURT
Clinique dermatologique et syphiligraphie.....	GATE
Clinique neuro-psychiatrique et Hygiène mentale.....	DECHAUME
Clinique des maladies infectieuses et bactériologie.....	SÉDALLIAN
Clinique chirurgicale orthopédique et infantile.....	GUILLEMINET
Clinique gynécologique	POLLOSSON
Clinique obstétricale	PIGEAUD
Clinique stomatologique	DUCLÓS
Clinique médicale Infantile et Hygiène du 1 ^{er} Age.....	BERNHEIM
Clinique oto-rhino-laryngologique	MAYOUX
Physiologie	HERMANN
Anatomie Pathologique	J. F. MARTIN
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	PONTHUS (détaché à Beyrouth)
Thérapeutique chirurgicale et Chirurgie opératoire.....	ROCHET
Chimie organique et toxicologie.....	CHAMBRON
Pathologie générale et expérimentale.....	JOSSERAND
Hydrologie thérap., climatologie et écologie sociale.....	DELORE
Anatomie	GABRIELLE
Pathologie interne	CROIZAT
Chimie biologique et médicale.....	ENSELME
Pathologie chirurgicale	MALLET-GUY
Histologie	NOEL
Pharmacie galénique et matière médicale	REVOL
Médecine du Travail.....	BOURRET
Thérapeutique	LEVRAIT
Hygiène et Action sanitaire et sociale.....	SOHIER
Biologie médicale et pharmacodynamie.....	JOURDAN
Botanique et Cryptogamie.....	NETIEN
Propédeutique chirurgicale	BERTRAND
Chimie analytique Pharmaceutique	BADINAND
Pharmacie et Pharmacologie.....	DREVON
Médecine Légale et Déontologie.....	ROCHE
Parasitologie et Pathologie exotique.....	X...



Professeurs titulaires sans chaire

Obstétrique	BANSSILLON	Physique biologique	BERGER
-------------------	------------	--------------------------	--------

Maîtres de Conférences — Agrégés

Parasitologie	ROMAN	Pharmacie galénique et matière médicale	DORCHE
Parasitologie	COUDERT	Anatomie	DUROUX
Physiologie	CIER	Pharmacie et Pharmacol.	CIER A.
Physiologie	CHATONNET	Hygiène	BENAZET
Chimie biologique et médicale	CREYSSSEL R.	Anatomie pathologique... ..	FEROLDI
Bactériologie	BEKTOYE A.	Chimie organique et toxicologie	PERROT

Agrégés en exercice

Pathologie médicale	GALY	Ophtalmologie ..	PAUFIQUE
Pathologie médicale	GONIN	Obstétrique	MAGNIN
Pathologie médicale	GUINET	Obstétrique	MATHIEU J.
Pathologie médicale	PONT	Obstétrique	BURTHIAULT
Pathologie médicale	VIGNON	Oto-Rhino-Laryngologie ..	GIGNOUX
Pathologie médicale	REVOL	Dermato-syphiligraphie ..	THIERS
Pathologie médicale	TRAEGER	Urologie	PERRIN
Pathologie chirurgicale ..	MANSUY	Neuro-chirurgie	LECUIRE
Pathologie chirurgicale ..	DARGENT	Orthopédie	MARION J.
Pathologie chirurgicale ..	GUILLET	Stomatologie	FREIDEL
Pathologie chirurgicale ..	MARION P.	Electro-radiologie	PAPILLON
Pathologie chirurgicale ..	MICHAUD	Pédiatrie et puériculture ..	FRANCOIS
Pathologie chirurgicale ..	JAUBERT DE BEAUJEU	Thérapeutique	BRETTE
Pathologie chirurgicale ..	SAUTOT	Maladies infectieuses ...	MONNET

Chargé des Fonctions d'Agrégé

Médecine légale.....	COLIN
----------------------	-------

Chargés des Fonctions de Maître de conférences — Agrégés

Histologie	DUMONT L.	Physique biologique	MORET
------------------	-----------	--------------------------	-------

Examineurs de la Thèse

M. SÉDALLIAN, *Président* ;

MM. P. RAVAUULT, F. CIER et TRAEGER, *Assesseurs*.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MA MÈRE ET A MON PÈRE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR SÉDALLIAN

PROFESSEUR DE CLINIQUE DES MALADIES INFECTIEUSES
ET DE BACTÉRIOLOGIE
DIRECTEUR DE L'INSTITUT PASTEUR DE LYON

Il nous a accueilli avec bienveillance à l'Institut Pasteur et nous a permis d'y mener nos travaux.

Il nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde et respectueuse reconnaissance.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. RAVAUT

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE

*Il a bien voulu nous faire l'honneur
d'être membre de notre Jury de
thèse.*

*Qu'il veuille trouver ici le témoi-
gnage de notre gratitude et de notre
respect.*

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J.-F. CIER

*Il a bien voulu accepter de nous
juger.*

*Nous l'en remercions et l'assurons
de nos sentiments respectueux.*

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ TRAEGER

*Il nous a inspiré le sujet de cette
thèse.*

*Ne ménageant ni son temps, ni sa
peine il a été pour nous un guide
précieux dans la conduite de ce tra-
vail.*

*Qu'il nous soit permis de le remer-
cier en l'assurant de notre profonde
et respectueuse reconnaissance.*

AU DOCTEUR CARRAZ

CHEF DE TRAVAUX DE BACTÉRIOLOGIE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
CHEF DU SERVICE D'IMMUNOLOGIE A L'INSTITUT PASTEUR DE LYON

Il a grandement facilité la partie technique de ce travail en nous ouvrant les portes de son service. Ces conseils nous furent très précieux.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre gratitude.

AU DOCTEUR MOURIQUAND

CHEF DE CLINIQUE MÉDICALE INFANTILE
CHEF DE TRAVAUX D'HISTOLOGIE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

Il a bien voulu assurer la partie anatomo-pathologique de ce travail.

Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance.

A MONSIEUR LE MÉDECIN-GÉNÉRAL GIRAUD

PROFESSEUR AGRÉGÉ DU VAL-DE-GRACE
DIRECTEUR DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE
ET DE L'HÔPITAL MILITAIRE D'INSTRUCTION DES GENETTES

A MONSIEUR LE MÉDECIN-LIEUTENANT-COLONEL CAMELIN

PROFESSEUR AGRÉGÉ DU VAL-DE-GRACE

*Promoteur de ce travail, qu'il soit
assuré de notre profonde gratitude et
de nos remerciements pour l'ensei-
gnement qu'il nous a prodigué.*

A MONSIEUR LE MÉDECIN-LIEUTENANT-COLONEL SIFFRE

PROFESSEUR AGRÉGÉ DU VAL-DE-GRACE

*Pour le remercier de nous avoir
guidé de ses conseils au cours du
semestre passé dans son service.*

A TOUS NOS MAÎTRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LYON
ET DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

A MONSIEUR VÉLITCHKINE

Dont le dévouement nous fut précieux.

A MESDEMOISELLES
BILLOUX, JAMBON, MONIN et BESANÇON

Pour leur aide technique.

Les néphrites expérimentales ont fait l'objet, ces dernières années, de nombreux travaux, particulièrement de la part des auteurs américains.

Les résultats obtenus, sans apporter de solution définitive, ont éclairé d'un jour nouveau un certain nombre de problèmes très complexes, tels que la physiopathologie de la glomérulonéphrite et les relations unissant néphrose lipoïdique et glomérulonéphrite.

Notre but dans ce travail a été de nous familiariser avec la technique des néphrites expérimentales, par sérum néphrotoxique et de vérifier les résultats des auteurs américains, plus particulièrement la possibilité de réaliser un syndrome néphrotique chez le rat.

Après un rappel des différents moyens par lesquels on peut réaliser une néphrite expérimentale, nous exposerons la technique que nous avons utilisée et les résultats que nous avons obtenus.

Nous comparerons la maladie réalisée chez le rat avec la maladie humaine au point de vue clinique, biologique et anatomique.

Nous essaierons d'en déduire des notions sur la place nosologique de la néphrose lipoïdique et sur le mécanisme des néphrites.

CHAPITRE I

Les différents moyens de réaliser des néphropathies expérimentales

HISTORIQUE

Il serait vain de vouloir dénombrer les travaux consacrés aux néphropathies expérimentales ; les publications de tous pays sont innombrables. Du moins peut-on essayer de retracer les diverses étapes de ces recherches.

Au début du siècle, les premiers chercheurs, s'inspirant de la clinique humaine, s'adressèrent à des agents toxiques et microbiens pour déclencher assez aisément des néphropathies aiguës. À la suite de ces premiers résultats tous les efforts se portèrent sur la réalisation de néphropathies chroniques. En raison du manque de critères anatomo-pathologiques précis les résultats les plus contradictoires s'accumulèrent.

Cependant, dès 1924, Leiter fait le bilan et conclut à l'échec de ces tentatives. L'expérimentation aboutissait apparemment à une impasse lorsque Masugi, en 1927, lui donna un élan nouveau.

C'est à l'Institut Pasteur qu'au début du siècle, Lindemann et Nefedieff réalisèrent les premiers sérums néphrotoxiques : ces travaux furent complétés et étendus par Castaigne et Rathery. Mais c'est le chercheur japonais Masugi qui, par l'ampleur de son travail, a mérité d'attacher son nom à la néphrite néphrotoxique expérimentale.

Les expériences de Masugi, publiées de 1927 à 1935 furent reprises et confirmées par de très nombreux auteurs : en particulier Smadel et Farr, Sare et Wirtz, Kay et, en France, Halpern et ses collaborateurs.

En 1950, les remarquables travaux de Pressman, de Greenspon et Krakover apportent de très intéressantes précisions sur le mécanisme de ces néphropathies.

Heymann est le premier en 1951 à décrire une néphrose lipéidique expérimentale, réalisée sur le rat.

Parallèlement à ces travaux, d'autres recherches furent poussées dans des directions différentes.

Des glomérulo-néphrites par irritation neuro-végétative sont obtenues par Reilly en 1942.

Les néphrites par anticorps non spécifiques, déjà réalisées par Longcope en 1913, sont reprises et bien étudiées à partir de 1947 par Hawn et Janeway, More et Waugh, Mc Lean, entre autres.

Les néphrites expérimentales par auto-anticorps, enfin, auraient été le couronnement de ce vaste ensemble si d'assez nombreux résultats contradictoires n'étaient venus s'opposer aux résultats publiés par les Cavelti en 1945.

Comme nous pourrions le constater, les problèmes posés par la maladie humaine sont loin d'avoir reçu une solution définitive et ils restent la source de nombreux travaux.

LES DIFFERENTES TECHNIQUES

NÉPHROPATHIES TOXIQUES.

De nombreux toxiques ont été employés : nitrate d'uranyle, chromate de potassium, cantharidine, arsenic, bismuth, mercure (50). Ces néphrites expérimentales sont, dans la majorité des cas, des néphrites tubulaires.

Dès 1910, Pearce (68) constate que les lésions aiguës provoquées par ces poisons disparaissent rapidement et que le rein retrouve souvent son état antérieur.

En 1924, une revue générale de la littérature permet à Leiter (50) de confirmer que l'on ne peut provoquer une glomérulo-néphrite chronique expérimentale par ces moyens.

Plus récemment, à la suite de publications relatant l'apparition de néphroses lipéidiques au cours de traitement

par le tridione, ce produit a été administré à l'animal dans l'espoir de provoquer une néphrose lipoïdique expérimentale. Olhagen et Svanborg (65) ont ainsi obtenu une lipoïdose tubulaire, mais la protéinurie est toujours restée minime et manquait le plus souvent.

Signalons également dans ce chapitre des néphrites toxiques, les lésions rénales déclenchées chez le rat par l'ingestion de dl-sérine. Cette néphropathie, surtout étudiée par les bio-chimistes (97, 2, 24, 30), se traduit par une albuminurie et à l'examen anatomique par un gros rein hémorragique. Divers acides aminés (méthionine, choline entre autres) jouent un rôle protecteur lorsqu'ils sont administrés en même temps.

NÉPHROPATHIES MICROBIENNES.

D'innombrables tentatives de reproduction de la glomérulo-néphrite humaine chez l'animal ont été effectuées en utilisant comme matériel diverses bactéries vivantes ou tuées : streptocoque hémolytique (35), streptocoque viridans (14), staphylocoques pyogènes (21), *b. coli* (21) pneumocoque (5), *brucella suis* (55), *corynebacterium diphteriae* (3), ou les autolysats de ces organismes (5), leurs toxines (35) ou leurs filtrats (67), en injection unique ou répétée (Pasteur-Vallery-Radot) (67). La voie intraveineuse est la plus fréquemment employée ; quelques expérimentateurs injectent directement dans l'artère rénale.

De toutes ces tentatives, aucune n'a atteint son but. Le plus souvent les lésions glomérulaires obtenues ne sont pas généralisées et peuvent être considérées comme des lésions de glomérulonéphrite focale ou de pyelonéphrite. Telle est la conclusion à laquelle aboutissent Horn (41) et Leiter (50) après une revue approfondie des travaux publiés. Dans toute la littérature, Kobernick ne retient que deux cas possibles où les lésions produites par l'injection d'organismes vivants peuvent être considérées comme de véritables glomérulonéphrites chroniques, l'un rapporté par Masugi et Isibasi (58), l'autre réalisé par Bell et Clawson (4) en injectant, pendant quatre ans, des suspensions de culture de streptocoque viridans dans les veines d'un singe.

Il est à noter que les expérimentateurs constatèrent fréquemment que les lésions rénales, sans présumer de leur nature, étaient plus importantes après des injections répétées ou après sensibilisation de l'animal qu'après une injection unique. Ce fait fut souligné, en particulier, par Lukens et Longcope (54) qui, chez le lapin, obtiennent des

lésions glomérulaires, par injection de streptocoque hémolytique dans l'artère rénale, avec une plus grande fréquence lorsque l'animal a préalablement été sensibilisé par une infection streptococcique cutanée.

NÉPHROPATHIES « TYPE REILLY ».

Elles relèvent d'un mécanisme très particulier puisque c'est par irritation nerveuse, soit localisée (splanchnique - pédicule rénal), soit à distance (plexus sympathique péripharyngien), que Reilly et ses collaborateurs provoquent chez le cobaye, le lapin et le chat, des lésions histologiques de glomérulo-néphrite proliférative aiguë ou sub-aiguë, évoluant vers la sclérose colloïde (78).

NÉPHROPATHIES PAR ANTICORPS NON SPÉCIFIQUES.

L'injection intraveineuse de protéines étrangères détermine chez le lapin et le rat l'apparition d'une glomérulonéphrite. Cette variété de néphrite expérimentale, réalisée par Rich (80) en 1929, puis par Masugi et Sato (59) en 1934, a été bien étudiée depuis 1947 [Ehrich (18), Hamilton (33), More (64)].

Diverses protéines sont utilisées : albumine d'œuf, sérum de cheval et de bœuf, entier ou fractionné.

La technique habituelle est de faire — avec un intervalle de dix à dix-sept jours — deux injections de fortes doses de sérum (10 à 20 cc. par kilogramme) ou de fraction de sérum (1 g. par kilogramme).

Cependant, Hawn et Janeway (34), Gerowth (28), administrent une dose unique d'antigène. Mc Lean et ses collaborateurs (60) font des injections quotidiennes de petites doses (0,50 cc.) de sérum de cheval, répétées pendant des mois.

Certains auteurs injectent simultanément des streptocoques tués ou des adjuvants de Freund. D'autres exposent les lapins au froid ou expérimentent sur des animaux ayant subi une néphrectomie unilatérale.

On observe toujours un temps de latence de une à deux semaines entre la seconde injection et l'apparition des phénomènes pathologiques (albuminurie, cylindrurie, hématurie). Outre les lésions rénales, la plupart des animaux présentent à un degré variable des lésions de myocardite, endocardite et artérite (101). Certains travaux semblent indiquer que la fraction γ -globulinique des sérums est plus spécifiquement néphro-

toxique, alors que la fraction albuminique provoquerait surtout des lésions cardiovasculaires [Hawn (34) More (64), Waugh (98)]. Mais tous les résultats ne sont pas concordants, ainsi Mac Lean et ses collaborateurs (60) ont obtenu des lésions rénales sans lésions vasculaires en utilisant du sérum de cheval non fractionné. Gerowth (28) a obtenu des lésions de glomérulonéphrite avec la fraction albuminique de sérum bovin.

Quel que soit le protocole expérimental, tous les auteurs trouvent des lésions histologiques à peu près identiques. Les animaux présentent une glomérulonéphrite proliférative, aiguë ou subaiguë, cette dernière s'accompagnant d'une réaction interstitielle avec apparition de fibres collagènes et d'adhérences capsulo-glomérulaires. Dans la majorité des cas, les lésions régressent en deux à quatre semaines. Cette évolution dépendrait de l'intégrité de la membrane basale. Bien que la plupart des auteurs se soient surtout attachés à l'étude de la phase aiguë de la maladie et aient sacrifié précocement leurs animaux, une évolution vers la chronicité semble possible (33).

Le mécanisme de cette forme de néphrite expérimentale est encore bien obscure; un fait est certain : les lésions apparaissent au moment où le taux des anticorps sériques formés par l'organisme receveur contre les globulines étrangères est maximum [Gerowth (28), Hawn (34)]. Comme l'exposition aux rayons X de l'organisme receveur, inhibant la formation de ces anticorps, empêche la création de lésions rénales [Schwab (84)], on peut supposer qu'un phénomène immunologique joue le rôle essentiel dans le déclenchement de la maladie; mais la raison pour laquelle les conséquences de cette réaction antigène-anticorps se localisent sur le rein reste toujours à déterminer : aucune des hypothèses proposées n'est vraiment satisfaisante.

NÉPHROPATHIES PAR ANTICORPS SPÉCIFIQUES.

Masugi démontra la possibilité de produire une néphrite expérimentale en injectant à un animal le sérum d'un animal d'une espèce différente, préalablement préparé par l'injection de tissu rénal provenant d'un animal de la première espèce. Par l'ampleur de ses travaux, il a mérité d'attacher son nom à la néphrite expérimentale par sérum néphrotoxique.

Préparation du sérum néphrotoxique.

La plupart des auteurs préparent le sérum néphrotoxique chez le lapin ou le canard, et utilisent comme antigène un broyat de rein total, préalablement lavé afin d'éviter la formation d'anticorps non spécifiques (notamment des hémagglutinines et des hémolysines qui faussent l'expérimentation en provoquant des hématuries et en tuant rapidement les animaux).

Dans le but d'obtenir des anticorps plus spécifiques, divers auteurs ont utilisé le seul cortex rénal (38). Récemment, Greenspon et Krakover (29) ont réussi à séparer, par ultra-centrifugation ou par ultra-sons, des fractions histologiques de tissu rénal. Et ils ont pu utiliser comme antigènes des glomérules, puis des fractions glomérulaires (cellules épithéliales et endothéliales, capsule, membrane basale), à l'état relativement pur.

Mode d'utilisation du sérum néphrotoxique.

Le sérum peut être conservé, congelé, indéfiniment. Heymann a constaté que son pouvoir néphrotoxique augmentait avec le temps de conservation (36).

Il n'existe pas de parallélisme entre le taux des anticorps recherché *in vitro* dans le sérum et le pouvoir néphrotoxique *in vivo* [Smadel (88)]. De même, il n'y a pas de relation entre les réactions cutanées à l'antigène rénal chez l'animal donneur de sérum et la néphrotoxicité du sérum fourni.

Le sérum peut être utilisé soit entier, soit fractionné. C'est la fraction gamma globulinique qui contient les anticorps néphrotoxiques [Lippman (52)].

Les doses injectées sont de 0,30 cc. à 1,50 cc. pour 100 gr. de poids corporel chez le rat, de 1,5 à 6 cc. par kilogramme pour le lapin. Considérant que les anticorps anti-rein se fixent électivement au niveau du tissu rénal, Heymann (36) calcule la dose de sérum à injecter d'après le poids des reins.

La dose totale est administrée par voie intraveineuse en une ou plusieurs fois. Heymann fait trois injections à vingt quatre heures d'intervalle. Smadel préconise plusieurs injections le même jour à doses croissantes (88).

Tous les auteurs constatent que la néphropathie est d'autant plus grave que la dose de sérum est plus forte [Smadel (89), Ehrich (16), Heymann (36)].

Les animaux utilisés.

La néphropathie peut être obtenue chez de nombreuses espèces animales ; la seule condition étant d'utiliser pour l'immunisation une espèce différente de celle des animaux chez lesquels on veut créer la néphrite. Les couples canard-lapin et lapin-rat sont les plus utilisés. Mais de nombreux autres couples ont été employés. Citons à titre d'exemple le canard et le rat [Pressman (74)], la poule et le chien [Fouts (25)], le lapin et la grenouille [Letterer et Seybol (51)], le mouton et le chien [Kuchmeister-Pentz (48)], le lapin et le chien [Krakover et Greenspon (29)].

Pour diverses raisons, le rat est l'animal le plus utilisé pour obtenir une néphrite expérimentale.

De nombreux auteurs insistent sur la nécessité d'utiliser des races pures. Les diverses races présentent en effet de notables différences de susceptibilité au sérum néphrotoxique [Heyman (36), Smadel (90)].

Les résultats diffèrent également suivant l'âge et le sexe de l'animal. Le mâle adulte présente une néphropathie plus sévère que la femelle. L'inverse se produit chez les animaux impubères.

Le régime alimentaire est également important à préciser dans les protocoles expérimentaux. Farr et Smadel (22) ont noté que le pourcentage de guérison était plus important lorsque le régime des rats était pauvre en protéines.

Les résultats expérimentaux semblent très homogènes.

Lorsque les deux animaux utilisés sont des mammifères, la néphropathie s'observe dans les vingt-quatre heures qui suivent l'injection du sérum. S'il s'agit d'un couple gallinacée-mammifère, la néphropathie ne survient qu'après un intervalle libre de 10 à 15 jours.

Les principales lésions anatomo-pathologiques consistent, à la phase aiguë, en troubles vaso-moteurs visibles au niveau des glomérules (ischémie ou hyperhémie), hyperplasie de l'épithélium glomérulaire, exsudation albumineuse à l'intérieur de la capsule de Bowman, gonflement de la membrane basale.

A la phase subaiguë, on constate une prolifération de l'épithélium glomérulaire décrite sous le nom d'image « en croissant ».

A la phase chronique, les glomérules de plus en plus ischémiques sont progressivement envahis par un tissu fibreux cicatriciel.

Sur le plan clinique, les animaux présentent un tableau de glomérulo-néphrite plus ou moins sévère selon la dose de sérum néphrotoxique.

A la phase initiale aiguë, la glomérulo-néphrite se traduit essentiellement par de l'albuminurie, de l'oligurie, et de la cylindrurie. L'hématurie est rarement observée et toujours de façon transitoire. Certains auteurs l'attribuent aux anticorps non spécifiques des sérums mal préparés et ne la comprennent pas dans le tableau de la maladie expérimentale (89). Il n'y a pas d'azotémie à ce stade de la maladie, sauf lorsque de très grosses doses de sérum ont été injectées ; l'azotémie s'élève alors rapidement et l'animal meurt en quelques semaines (89).

La phase aiguë terminée, l'observation des animaux montre, dans les mois qui suivent, que la néphropathie est douée d'un potentiel évolutif propre, en dehors de toute nouvelle injection de sérum néphrotoxique. [Masugi (57), Smadel (89-90), Halpern et ses collaborateurs (32)].

La néphropathie initiale peut évoluer selon divers modes :

- évolution vers la guérison totale, sans séquelles ;
- évolution continue, avec une albuminurie se maintenant à des taux modérés pendant plusieurs mois ; puis on assiste à une élévation progressive de l'azotémie et de la tension artérielle ;
- évolution en trois temps. A la phase aiguë succède une période de latence clinique totale, puis après plusieurs mois apparaissent des signes d'insuffisance rénale azotémique et hypertensive.

Tel était le tableau complet de la néphrite expérimentale dite « de Masugi » jusqu'au jour où Heymann en 1951, décrivit la néphrose lipoïdique (Lipemic Nephrosis) du rat (36). Smadel et Farr en 1935 (89), Solomon en 1949 (91), avaient obtenu un syndrome néphrotique chez le rat également, avec œdèmes, ascite, hypoprotéinémie et hyperlipémie ; mais aucun n'avait fait le rapprochement avec la néphrose lipoïdique du rat (36-39).

Heymann a étudié de façon très précise cette néphrose lipoïdique du rat (36-39).

L'albuminurie est immédiate et massive quelques heures après l'injection.

Œdèmes et ascite apparaissent après trois ou quatre jours chez 35 % des animaux.

Hypoprotéïnémie et hyperlipémie existent constamment et dès le deuxième jour.

L'évolution est variable.

— Mort rapide en trois ou quatre jours dans un tableau d'anasarque.

— Guérison spontanée après une évolution qui peut durer de trois à huit mois.

— Poussées œdémateuses successives entrecoupées de rémissions.

— Insuffisance rénale secondaire azotémique et hypertensive.

Sur le plan histologique [Ehrich (17)], le fait dominant est l'épaississement précoce de la membrane basale suivi, chez les animaux survivants, d'une prolifération endothéliale avec fibrose glomérulaire.

De nombreux auteurs ont confirmé ces résultats et apporté des précisions intéressantes.

Les animaux jeunes développeraient plus volontiers un tableau de néphrose lipoïdique, de même certaines espèces de rat [Weinreb (99)].

La protéinurie serait d'autant plus abondante que les doses de sérum néphrotoxique sont plus fortes et répétées à des intervalles plus rapprochés [Lippman (53)].

CHAPITRE II

La technique utilisée

Nous avons utilisé la technique d'Heymann (36). Le sérum néphrotoxique, préparé chez le lapin, est injecté au rat en trois fois, à 24 heures d'intervalle.

PRÉPARATION DES BROYATS DE REIN :

Les rats sont anesthésiés par une injection intrapéritonéale de nembutal, à la dose de 6 mg pour 100 g de poids, puis rasés, badigeonnés à l'alcool iodée et fixés sur un carré stérile.

Dans le but de laver les reins aussi parfaitement que possible, les rats sont perfusés avec 300 cc de sérum physiologique contenant une faible quantité de dilvasène (une ampoule de 2 cc de dilvasène est diluée dans 200 cc de sérum physiologique ; 3/4 de cc de cette solution est injectée dans le flacon de perfusion). Le liquide de perfusion s'écoule à une pression hydrostatique de un mètre environ. Un matériel de perfusion ordinaire stérile est utilisé, complété par une canule de verre.

Après ouverture de la cage thoracique, la canule est introduite par le ventricule gauche dans l'orifice aortique et poussée profondément jusque dans la portion abdominale de l'aorte. L'auricule droit est ouvert afin de faciliter l'écoulement du liquide de perfusion.

A la fin de la perfusion, dont l'efficacité est appréciée par le degré de décoloration du foie, la cavité abdominale est ouverte.

On prend les reins en les dégageant de leur capsule. On enlève aussi parfaitement que possible la graisse et le tissu conjonctif du bassinet. On vérifie à la coupe l'efficacité de la perfusion qui semble surtout dépendre de la rapidité de sa mise en place et de l'adjonction de dilvasène.

Les reins tachés ne sont pas conservés. Les reins correctement lavés sont entreposés dans une boîte de Petri stérile, sur neige carbonique, pendant la durée de l'opération. Ils sont ensuite broyés en fine pulpe dans un malaxeur. On évite l'échauffement par adjonction de sérum physiologique glacé. On obtient ainsi des suspensions à 33 % ou 50 % de rein total. On ajoute mille unités de pénicilline par cc de suspension.

Toutes ces opérations sont faites dans des conditions d'asepsie aussi parfaite que possible (matériel stérile, blouses et gants stériles, irradiations U.V.)

Les suspensions de rein sont placées dans un incubateur à 37° pendant vingt-quatre heures. Un échantillon de chaque flacon est cultivé sur milieux aérobies et anaérobies. Les lots donnant des cultures positives ne sont pas utilisés.

Les suspensions sont conservées, congelées en chambre froide à — 20 degrés.

TECHNIQUE DES INJECTIONS DE BROyat DE REIN AU LAPIN :

On choisit des lapins mâles pesant 2.000 à 2.500 gr. Les injections se font par voie intrapéritonéale. On s'assure en retirant légèrement le piston de la seringue que l'on n'a pas ponctionné la vessie.

La suspension de rein est décongelée à la température de la pièce et diluée au pourcentage voulu par addition de sérum physiologique.

On injecte, la première semaine, 10 cc. de suspension à 10 %, 15 %, puis 20 %, tous les deux jours. La deuxième semaine, trois fois 10 cc. à 20 %. On prélève 15 à 20 cc. de sang la semaine suivante. On poursuit ainsi sur le même rythme — 3 injections à deux jours d'intervalle une semaine — prise de sang la semaine suivante.

Nous avons utilisé douze lapins. Tous ont succombé à plus ou moins brève échéance. Il semble préférable d'observer des périodes de repos après un certain nombre d'injections.

PRÉPARATION DU SÉRUM DE LAPIN :

Nous avons prélevé tous les 15 jours 15 à 20 cc. de sang — primitivement par ponction de la veine marginale à l'oreille — puis par ponction cardiaque d'un bien meilleur rendement.

Le sang reste vingt-quatre heures à la température de la pièce. Le caillot est décollé et le sérum centrifugé. Le sérum est ensuite chauffé à 56° pendant une demi-heure afin de diminuer sa toxicité. On le conserve plusieurs mois congelé avant l'utilisation. Heymann (40) a en effet observé que les sérums sont d'autant plus néphrotoxiques qu'ils sont plus anciens.

Il n'a pas été pratiqué de tests cutanés avec des extraits de rein chez les lapins, Heymann n'ayant trouvé aucune relation entre le résultat de ces tests et la néphrotoxicité des sérums. De même, de nombreux auteurs [Smadel (88)] ayant montré qu'il n'y a pas de parallélisme entre l'activité des sérums et leur taux d'anticorps antirein, cette recherche n'a pas été entreprise.

INJECTION DU SÉRUM NÉPHROTOXIQUE AUX RATS :

Choix des animaux.

Nous disposons de trois races de rats albinos : race Whistar, race ardennaise et un lot de rats albinos d'origine indéterminée fourni par l'Institut Catholique.

Nous avons choisi de préférence des animaux de 50 à 100 g., âgés de 3 à 6 semaines, sans distinction de sexe.

Nous nous assurons avant l'injection qu'ils ne présentent pas d'albuminurie spontanée.

Technique d'injection.

Nous utilisons des seringues de Barthélemy et des aiguilles à injection hypodermique.

Des tentatives répétées d'injection dans les veines de la queue ont toutes échoué. Cette technique présente l'avantage de ne pas nécessiter d'anesthésie et d'être probablement moins choquante, mais n'est praticable que sur des rats de plus grande taille que ceux que nous utilisons. Nous avons injecté le sérum par voie intra-jugulaire.

Après anesthésie au nembutal, l'animal est fixé sur une planchette. On pratique une incision cutanée de un demi-centimètre, à cheval sur la clavicule, à l'union de son tiers interne et de son tiers moyen; à mi-distance du mamelon et du manubrium sternal lorsqu'il s'agit d'une femelle. Après avoir dilaté le tissu adipeux sous-jacent, on découvre l'insertion claviculaire du grand pectoral et la veine jugulaire qui est facile à repérer. On pique la jugulaire en glissant l'aiguille sur le bord supérieur de la clavicule, au travers de l'insertion du grand pectoral qui obturera la brèche veineuse lorsqu'on retirera l'aiguille. Le sérum est poussé lentement en 2 ou 3 minutes en prenant soin de ne pas injecter d'air. On suture avec un crin sur la peau. Cette technique est relativement facile; un seul animal a été perdu en cours d'injection par blessure de la jugulaire.

Doses de sérum.

La dose totale de sérum à injecter est calculée en fonction du poids des reins de l'animal. Ce poids est donné par des tables établies par Heymann (36) (tableau n° 1).

TABLEAU I

<i>Poids du rat en g</i>	<i>Poids des reins en g</i>	<i>Quantité de sérum en cc.</i>
40	0,45	0,63
50	0,55	0,77
60	0,65	0,90
70	0,75	1,00
80	0,80	1,15
90	0,90	1,25
100	1,00	1,40
110	1,07	1,50
120	1,13	1,60

Le chiffre de base est 1,40 cc. de sérum pour 1 g. de rein. La dose totale est injectée en trois fois, à vingt-quatre heures d'intervalle.

MISE EN OBSERVATION DES RATS :

Dès la première injection les rats sont placés dans des cages métaboliques afin de recueillir leur urine qui est analysée toutes les vingt-quatre heures. Au bout de cinq jours de surveillance, les rats sont mis dans des cages ordinaires après avoir été marqués.

Ils sont replacés de temps à autre dans des cages métaboliques pour de nouvelles recherches de l'albumine. Les rats placés en

observation ne sont pas soumis à un régime alimentaire particulier. Nous leur donnons de l'eau *ad libitum* et un aliment complet contenant 25 % de protéines.

RECHERCHE DE L'ALBUMINURIE :

Les urines sont recueillies sous huile de paraffine. Quelques gouttes de chloroforme évitent les phénomènes de fermentation.

Après centrifugation des urines (à 2000 tours/minute pendant cinq minutes), l'albumine est recherchée en employant la technique suivante : 2 cc. d'urine sont prélevés auxquels on ajoute 2 dixièmes de cc. d'une solution saturée de chlorure de sodium. On chauffe jusqu'à ébullition. On rajoute ensuite six gouttes d'acide acétique au dixième.

Les chiffres de la protéinurie correspondants aux résultats de la recherche qualitative sont donnés dans le tableau n° 2.

TABLEAU II

<i>Recherche qualitative</i>	<i>Protéinurie en g par litre</i>
+	2 à 12 g
++	10 à 25 g
+++	15 à 40 g
++++	20 à 60 g
Coagulum	27 à 60 g

VÉRIFICATION ANATOMIQUE :

Nous recherchons la présence d'œdèmes et ascite. Nous notons l'aspect macroscopique des reins qui sont conservés dans du liquide de Bouin Hollande en vue d'examen microscopique.

Avant d'être sacrifié, l'animal est toujours mis en observation pendant quelques jours dans une cage métabolique. Les urines sont recueillies et l'albuminurie recherchée.

Eventuellement lors du sacrifice quelques centimètres cubes de sang sont prélevés par ponction cardiaque pour dosage des protéines et électrophorèse.

CHAPITRE III

Les résultats

A. — RÉSULTATS GLOBAUX

Cent rats ont été traités par injection intraveineuse de sérum néphrotoxique.

A titre de contrôle dix rats ont reçu des doses équivalentes de sérum de lapin normal. Précisons tout de suite qu'aucun de ces dix rats n'a présenté de phénomènes pathologiques. Leurs urines étaient normales, sans albuminurie ni hématurie.

MORT PRÉCOCE APRÈS INJECTION :

Sur les cent animaux injectés vingt cinq sont morts avant d'avoir reçu la dose totale. Vingt et un d'entre eux sont morts quelques heures après la première injection. Dans la plupart des cas ces animaux n'avaient pas uriné et l'albuminurie n'a pu être recherchée. Nous examinerons plus loin les causes possibles de cette mort précoce.

Il n'est pas tenu compte de ces vingt cinq rats dans les chiffres et les pourcentages que nous allons donner.

ALBUMINURIE :

Elle est immédiate et en général importante dès la première recherche (faite vingt-quatre heures après la première injection de sérum).

Sur 75 rats, 5 seulement, soit 7 %, n'ont pas présenté d'albuminurie après les trois injections. Chez les 69 autres, la recherche a été positive dans les premières urines de vingt quatre heures. Le taux de la protéinurie, quoi-

que déjà très important, augmentait en général après les deux autres injections complémentaires (tableau n° 3).

TABLEAU III

Fréquence et importance de l'albuminurie les 3 premiers jours.

Albuminurie	1 ^{er} jour	2 ^e jour	3 ^e jour
0	5 rats soit 7 %	5 rats soit 7 %	5 rats soit 7 %
+ et ++	44 rats-58 %	14 rats-18,5 %	14 rats-18,5 %
+++ et ++++	18 rats-24 %	32 rats-42,5 %	15 rats-20 %
Coagulum	8 rats-11 %	24 rats-32 %	41 rats-54,5 %

PERSISTANCE DE L'ALBUMINURIE :

Les urines d'un certain nombre de rats ont été recueillies et l'albuminurie contrôlée plusieurs mois après l'injection de sérum. Les résultats en sont donnés dans le tableau n° 4.

TABLEAU IV

Persistence de l'albuminurie

	Albuminurie					coagulum
	0	+	++	+++	++++	
1 ^{er} mois 21 contrôles	2				13	6
2 ^e mois 10 contrôles		2			6	2
3 ^e mois 10 contrôles	1	2			3	4
4 ^e mois 6 contrôles	1	2			1	2
5 ^e mois 9 contrôles	5	3	1			
6 ^e mois 2 contrôles		1			1	

L'albuminurie semble se maintenir à des taux élevés durant les trois premiers mois et diminuer par la suite surtout à partir du cinquième mois.

Chez la plupart des animaux l'albuminurie s'est maintenu à peu près aux mêmes taux durant toute l'évolution (Tableau n° 5).

Certains qui n'avaient pas d'albuminurie dans la première semaine, alors que c'est la règle, en ont présenté par la suite à des taux élevés (tableau n° 6). Parmi ces derniers, nous avons constaté la disparition de l'albu-

minurie chez les animaux laissés en observation (tableau n° 7).

TABLEAU V
Evolution de l'Albuminurie.

Rat N° 57 (Institut Catholique, 125 g) :

<i>Dates</i>	<i>Albuminurie</i>	<i>Sérum injecté</i>
29-6-55		0,60 cc.
30-6-55	coagulum	0,60 cc.
1-7-55	coagulum	0,60 cc.
2-7-55	coagulum	
15° jour	coagulum	
75° jour	coagulum 27,5 ‰ protéïnémie 57,5 ‰	

Rat N° 73 (Whistar, 90 g) :

<i>Dates</i>	<i>Albuminurie</i>	<i>Sérum injecté</i>
27-7-55		0,45 cc.
28-7-55	coagulum	0,45 cc.
29-7-55	coagulum	0,45 cc.
30-7-55	coagulum	
32° jour	+++	
50° jour	+++ 22,5 g ‰ protéïnémie 52 g ‰	

Rat N° 33 (Whistar, 115 g) :

<i>Dates</i>	<i>Albuminurie</i>	<i>Sérum injecté</i>
25-5-55		0,60 cc.
26-5-55	+++	0,55 cc.
27-5-55	++++	0,55 cc.
28-5-55	++++	
13° jour	coagulum	
60° jour	++++ 30 g ‰	

TABLEAU VI
Evolution de l'Albuminurie.

Rat N° 50 (Institut Catholique, 85 g) :

<i>Dates</i>	<i>Albuminurie</i>	<i>Sérum injecté</i>
22-6-55		0,45 cc.
23-6-55	+	0,45 cc.
24-6-55	+	0,60 cc.
60° jour	+++	
95° jour	coagulum 40 g ‰	

Rat N° 16 (Institut Catholique, 90 g) :

<i>Dates</i>	<i>Albuminurie</i>	<i>Sérum injecté</i>
30-3-55		0,45 cc.
31-3-55	traces	0,45 cc.
1-4-55	traces	0,45 cc.
2-4-55	0	
45° jour	+	
165° jour	++++	

TABLEAU VII
Evolution de l'albuminurie.

Rat N° 1 (Institut Catholique, 125 g) :

<i>Dates</i>	<i>Albuminurie</i>	<i>Sérum injecté</i>
9-2-55		0,25 cc.
10-2-55	traces 0,50 g ‰	0,25 cc.
11-2-55	+ 2 g ‰	0,75 cc.
12-2-55	+	
20° jour	++++	
95° jour	++++	
130° jour	++++	
160° jour	traces indosables	

Rat N° 9 (Institut Catholique, 90) :

<i>Dates</i>	<i>Albuminurie</i>	<i>Sérum injecté</i>
16-3-55		0,45 cc.
17-3-55	traces	0,30 cc.
18-3-55	traces	0,30 cc.
19-3-55	+	
7° jour	++	
60° jour	++++ 35 g ‰	
110° jour	++	
125° jour	0	

En résumé, nous trouvons une albuminurie chez 93 % des animaux injectés.

Elle est immédiate, constatée dès la première émission d'urine.

Elle est en général très importante.

Elle persiste plusieurs mois à des taux élevés et a tendance à disparaître au cinquième mois.

HÉMATURIE :

Sur 75 rats, sept ont présenté une hématurie macroscopique. Cette hématurie n'a jamais été constatée qu'en une seule occasion chez le même animal et toujours dans les cinq jours suivant la première injection. L'hématurie ne semblait pas marquer un caractère de gravité particulière dans l'évolution de la maladie chez ces animaux. Un seul est mort au cinquième jour après avoir émis des urines hématuriques.

SYNDROME ŒDÉMATEUX :

Seize rats sur soixante quinze, soit 21 %, ont présenté un syndrome œdémateux plus ou moins prononcé, se traduisant, dans les cas les plus typiques, par des œdèmes des membres et de la face, un abdomen distendu, une élévation parfois considérable et rapide du poids de l'animal. A l'autopsie, l'ascite était constante et constituait parfois le seul signe du syndrome, les œdèmes périphériques peu accentués étant difficilement appréciables chez les rats. Il existait souvent un œdème important de la paroi abdominale. Nous n'avons jamais trouvé d'épanchements pleuraux.

L'installation du syndrome était extrêmement rapide.

Dans quatorze cas sur seize, il s'est constitué dans les cinq jours suivant la première injection. En trois occasions nous l'avons observé dès le lendemain de la première injection.

Chez les deux autres rats, le syndrome œdémateux n'est apparu qu'au vingtième et trente cinquième jours après injection.

Tous ces animaux étaient visiblement malades, mangeaient peu et présentaient de la diarrhée.

Tous, sans exception avaient une albuminurie très importante, se traduisant par un épais coagulum à l'examen des urines.

Parmi les quatorze rats ayant présenté un syndrome œdémateux précoce :

Neuf ont été sacrifiés pour examen microscopique des reins.

Quatre sont morts respectivement 4, 6, 7 et 9 jours après la première injection.

Chez le dernier de ces rats le syndrome œdémateux a disparu en un mois. Ce rat n'a pas présenté de nouveaux œdèmes, mais a conservé une albuminurie à 3 + jusqu'à sa mort, au 90^e jour.

Deux rats ont présenté un syndrome œdémateux précoce ou tardif ; six étaient de race Whistar, dix d'une race indéterminée provenant de l'élevage de l'Institut Catholique.

Tous ces animaux étaient jeunes, âgés de deux mois au plus ; neuf d'entre eux pesaient entre 90 et 50 gr. Les conditions d'expérimentation ne présentaient aucune particularité quant à la préparation des sérums et quant aux doses utilisées. Tout au plus peut-on noter que six de ces rats ont reçu le même sérum provenant du lapin 98 après 50 jours d'immunisation, et conservé 105 jours avant utilisation, que quatre autres ont également reçu un même sérum provenant du lapin 97 après 120 jours d'immunisation et conservé 105 et 120 jours avant utilisation (tableau n° 8).

MORT IMMÉDIATE :

Sur cent animaux, vingt cinq sont morts dans les heures suivant l'une des trois injections dont vingt deux après la première injection. La mort ne survenait jamais au cours de l'injection, mais au plus tôt une demi-heure après. Dans la plupart des cas l'animal était placé vivant dans sa cage une heure après l'injection et trouvé mort le lendemain. En trois occasions seulement, le rat avait uriné, dont une seule fois en quantité suffisante pour rechercher l'albuminurie qui a été trouvée à 2 +.

Parmi les causes possibles, le traumatisme nécessité par la technique d'injection ne peut être incriminé. L'incision est peu hémorragique, surtout à la première injection, et la jugulaire n'a jamais été blessée.

Il semble qu'on puisse également éliminer l'anesthésie. Les très rares accidents mortels que nous avons observé, lors de la préparation des broyats de rein, tuaient l'animal beaucoup plus rapidement, en une dizaine de minutes.

TABLEAU VIII
Syndrome œdémateux.

Rat N° 22 (Institut Catholique, 140 g) .

<i>Dates</i>	<i>Sérum</i>	<i>Albuminurie</i>	<i>Observations</i>
20-4-55	0,55 cc.		Poids 145 g
21-4-55	0,65 cc.	++++	Poids 145 g
22-4-55	0,75 cc.	Coagulum	Œdèmes Poids 180 g Diarrhée
23-4-55		Coagulum	Diarrhée
25-4-55		Coagulum 45 g ‰	Diarrhée
28-4-55		+++ 17,5 g ‰	Sacrifié Ascite Protéïnémie 37,5 g ‰

Rat N° 32 (Whistar, 88 g) :

<i>Dates</i>	<i>Sérum</i>	<i>Albuminurie</i>	<i>Observations</i>
11-5-55	0,50 cc.		Poids 88 g
12-5-55	0,45 cc.	traces	Poids 88 g
13-5-55	0,45 cc.	++++	Poids 105 g Œdèmes, diarrhée.
16-5-55		Coagulum 60 g ‰	Sacrifié Ascite Sérum opalescent Protéïnémie 43,5 g ‰

Rat N° 23 (Institut Catholique, 50 g) :

<i>Dates</i>	<i>Sérum</i>	<i>Albuminurie</i>	<i>Observations</i>
27-4-55	0,30 cc.		Poids 50 g
28-4-55	0,30 cc.	++++	
29-4-55	0,30 cc.	++++	Poids 60 g
30-4-55		Coagulum	Diarrhée, œdèmes. Poids 72 g
34° jour		+++	Aspect normal Poids 90 g
90° jour		+++	Poids 125 g Aspect normal. Sacrifié. Pas d'ascite à l'autopsie.

Restent deux causes possibles :

— Accident de surcharge vasculaire par injection trop rapide.

— Néphropathie foudroyante avec choc due à de trop fortes doses d'un sérum très néphrotoxique.

1° Il est pratiquement impossible de pousser le sérum aussi lentement qu'il serait désirable et l'injection se fait habituellement en deux ou trois minutes. Si l'on considère que la masse sanguine d'un rat de 100 gr. est de 7 à 8 cc. au maximum, il est indéniable que l'injection aussi rapide de un demi centimètre cube de sérum va sérieusement ébranler son équilibre circulatoire.

De fait, l'animal est incontestablement choqué, son réveil est beaucoup plus tardif que chez l'animal anesthésié mais n'ayant pas subi d'injection de sérum. On note constamment une accélération du rythme respiratoire et une vaso-dilatation intense des extrémités.

Il est probable qu'un certain nombre d'animaux sont morts de cette façon, plus particulièrement ceux qui sont morts dans la première heure suivant l'injection.

Cependant, malgré un redoublement de précautions, nous avons constaté que la fréquence de ces morts immédiates allait en augmentant. Ainsi, sur vingt-cinq rats morts précocement, nous en comptons dix parmi les vingt derniers rats injectés, soit une fréquence de 19 % pour les 80 premiers rats et de 50 % pour les 20 derniers. Par ailleurs, du n° 81 au n° 100, sur les dix rats ayant survécu aux trois injections, sept sont morts spontanément du cinquième au quinzième jour après injection ; ce qui constitue également une nette augmentation de fréquence des morts à brève échéance, puisque du n° 1 au n° 80, six rats seulement étaient morts dans des délais aussi courts.

Les conditions d'expérimentation étant demeurées les mêmes et notamment les doses employées, ces constatations semblent indiquer une plus grande toxicité des derniers sérums utilisés.

2° Cette plus grande toxicité peut être liée à deux facteurs qui différencient les lots de sérums.

— La durée d'immunisation du lapin.

— Le temps de conservation du sérum.

a) Les vingt derniers rats ont tous été injectés avec des lots de sérum obtenus de lapins ayant été traités pendant quatre mois au moins, sans période de repos. Il est

probable que le taux des anticorps néphrotoxiques était plus élevé dans ces sérums que dans ceux antérieurement fournis par les mêmes lapins.

On a pu d'autre part noter que l'albuminurie immédiate des 3 premiers jours était beaucoup moins importante chez les premiers rats injectés que chez les rats injectés ultérieurement avec des sérums obtenus après une plus longue immunisation des lapins. Ainsi, les rats du n° 1 au n° 10 ont été injectés avec des sérums obtenus de lapins traités 15 et 30 jours seulement. Parmi ces dix rats aucun n'a présenté de coagulum dans les urines des trois premiers jours. Trois de ces rats n'ont jamais eu d'albuminurie (sur un total de cinq dans toute l'expérimentation).

b) L'importance du facteur « vieillissement » du sérum a été mise en relief par Heyman (40) qui a constaté, sur deux groupes de rats ayant reçu des sérums fournis par les mêmes lapins, que les lots de sérum conservés plus longtemps provoquaient des néphropathies plus graves.

Dans nos résultats il n'existe pas de parallélisme frappant entre, d'une part la durée de conservation des sérums, d'autre part, la gravité de la maladie et plus spécialement la mortalité précoce (si l'on admet qu'elle est due à la toxicité du sérum).

Cependant, l'expérimentation ayant été interrompue pendant un certain temps, après l'injection du n° 80, tous les rats à partir du n° 81 ont reçu des sérums conservés 160 jours au moins, de un à deux mois plus vieux que les sérums précédemment employés.

Il est difficile de tirer des conclusions précises de tous ces faits.

Il semble cependant probable que la toxicité du sérum ait causé la mort immédiate d'un certain nombre de rats. Nous verrons plus loin que ces rats présentaient des lésions rénales importantes et essentiellement tubulaires.

Il est à peu près certain que les sérums tels que nous les avons utilisés ne présentaient pas les mêmes qualités néphrotoxiques. Il est sans doute préférable de mélanger les différents lots de sérum. On aurait ainsi un matériel beaucoup plus facile à manier et des résultats sans doute plus homogènes.

DURÉE DE LA MALADIE (tableau n° 9) :

Treize rats sont morts moins d'un mois après avoir subi les trois injections. Un quatorzième est mort au deu-

xième mois. Tous ces rats présentaient quelques jours avant leur mort une albuminurie importante, égale ou supérieure à 3 +.

Neuf rats sont morts spontanément à une date indéterminée.

Tous les autres animaux ont été sacrifiés à des dates plus ou moins éloignées de l'injection. Rien dans leur comportement ne permettait de les distinguer des rats non traités. Leur appétit était normal, leur croissance également. Seule l'albuminurie qu'ils conservaient, à des taux variables, permettait d'affirmer qu'ils étaient porteurs d'une néphropathie.

Les deux rats que nous avons conservés le plus longtemps sont le n° 1 sacrifié au 160^e jour avec des traces d'albumine dans ses urines et le n° 16 sacrifié au 165^e jour avec une albuminurie à 4 +.

TABLEAU IX

<i>Animaux morts</i>		<i>Animaux sacrifiés</i>		<i>Animaux en observation</i>	
Immédiatement après injection	25	1 ^{re} semaine	12		
Du 5 ^e au 30 ^e jour	13	2-3-4 semaines	14	au delà de 1 mois	27
2 ^e mois	1	2 ^e mois	5	—	2 mois 21
		3 ^e mois	5	—	3 mois 16
Date indéterminée	9	4 ^e mois	5	—	4 mois 11
		5 ^e mois	9	—	5 mois 2
		6 ^e mois	2	—	

B. — PROTÉINÉMIE

Le dosage des protéines sanguines a été effectué chez quatorze rats traités par sérum :

Quatre rats avaient une protéinémie normale.

Cinq rats présentaient un taux de protéines sanguines légèrement abaissé.

Cinq rats avaient une hypoprotéinémie importante ; parmi ces cinq rats, deux présentaient un syndrome œdémateux (tableau n° 10).

TABLEAU X
Protéïnémie.

	Protéïnémie	Protéïnurie	Observations
Rat normal	60 g. $\pm$ 2 ‰		
Rat n° 22	37,5 g. ‰	17,5 g. ‰	Sacrifié le 3 ^e jour Ascite. Œdèmes.
Rat n° 27	62,5 g. ‰	25 g. ‰	Sacrifié le 12 ^e jour
Rat n° 32	43,5 g. ‰	60 g. ‰	Sacrifié le 5 ^e jour Ascite.
Rat n° 38	56 g. ‰	27,5 g. ‰	Sacrifié le 135 ^e jour
Rat n° 41	76,5 g. ‰ (hémolyse)	traces	Sacrifié le 110 ^e jour
Rat n° 50	56 g. ‰	40 g. ‰	Sacrifié le 95 ^e jour
Rat n° 56	56 g. ‰	12,5 g. ‰	Sacrifié le 75 ^e jour
Rat n° 57	57,5 g. ‰	27,5 g. ‰	Sacrifié le 75 ^e jour
Rat n° 73	52 g. ‰	22,5 g. ‰	Sacrifié le 50 ^e jour
Rat n° 76	57,5 g. ‰	62,5 g. ‰	Sacrifié le 70 ^e jour
Rat n° 77	61,5 g. ‰	2 g. ‰	Sacrifié le 73 ^e jour
Rat n° 78	61,5 g. ‰	3 g. ‰	Sacrifié le 35 ^e jour
Rat n° 83	38 g. ‰	30 g. ‰	Sacrifié le 3 ^e jour
Rat n° 99	45 g. ‰	10 g. ‰	Sacrifié le 11 ^e jour

C. — ETUDE ELECTROPHORÉTIQUE DU SÉRUM ET DES URINES

MATÉRIEL ET TECHNIQUE :

Du fait du taux élevé des protéines urinaires, il ne fut pas nécessaire de concentrer les urines pour pratiquer l'électrophorèse.

Les électrophorèses furent pratiquées suivant des techniques classiques sur bandes de papier.

Le tampon utilisé était un tampon de Véronal/Véronal sodique de pH : 8,8 vérifié au pH mètre.

L'appareil utilisé était celui de la maison Jouan avec lecteur à avance automatique.

L'électrophorèse du sérum et de l'urine étaient conduites conjointement.

Les détails de la pratique de l'électrophorèse, du séchage et de la coloration des bandes (bleu de bromophénol) sont décrits dans la thèse de Ruitton (82).

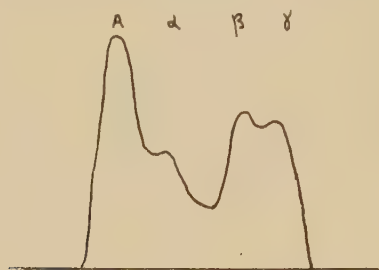
Les bandes étaient lues avec un lecteur à cellule photoélectrique.

Nous avons décomposé en courbes de Gauss les protidogrammes sériques et urinaires.

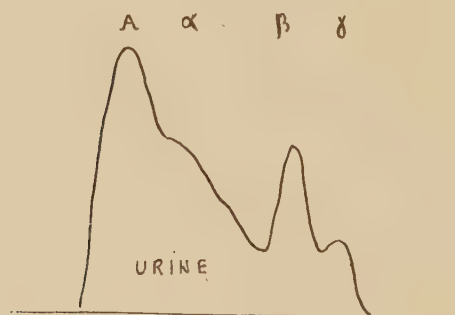
RÉSULTATS :

L'électrophorèse sérique du rat normal a été étudiée par différents auteurs. Il ressort de ces travaux que la

fraction albuminique est basse, que la fraction β globulinique est relativement élevée, et que la fraction α globulinique ne peut être décomposée en α_1 et α_2 . (20^{bis} 12-27-92).



COURBE n° 1. — *Electrophorèse sérique de rat normal.*



COURBE n° 2. — *Electrophorèses sérique et urinaire du rat n° 57 :*

Protéïnémie : 57,5 g ‰
Protéïnurie : 27,5 g ‰

Cependant les chiffres donnés par les différents auteurs sont très variables. Les différentes techniques ne donnent pas les mêmes résultats. De même le protéidogram-

me varie avec la race du rat, et le tracé d'un rat adulte est différent de celui du rat jeune.

Il faut tenir compte dans l'interprétation des pourcentages de chaque fraction que nous avons trouvé, de l'utilisation du bleu de bromophénol ; colorant qui ne se fixe pas également sur les différentes fractions protéiques.

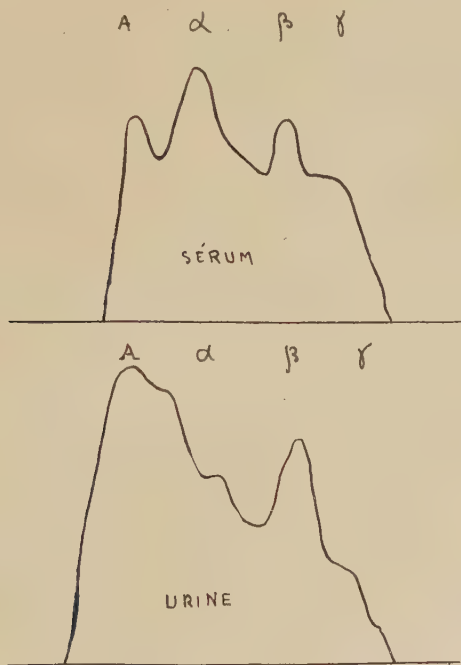
Nous avons étudié le sérum du rat normal sur cinq animaux qui nous ont donné des résultats à peu près équivalents.

La fraction albuminique est très basse.

Le rapport A/G est de 0,57.

La fraction α se marque sur le tracé par un seul pic.

Les trois fractions globuliniques sont à peu près équivalentes.



COURBE n° 3. — *Electrophorèses sérique et urinaire du rat n° 50 :*

Protéïnémie : 56 g ‰

Protéïnurie : 40 g ‰

ELECTROPHORÈSE SÉRIQUE DES RATS ALBUMINURIQUES :

10 électrophorèses ont été pratiquées, dont les résultats sont donnés dans le tableau n° 11.

TABLEAU XI

Rats	Durée de la Maladie	Protéines sériques totales	ELECTROPHORESE URINAIRE				Protéines urinaires totales	ELECTROPHORESE SÉRIQUE			
			A	α	β	γ		A	α	β	γ
Contrôles		60 g % ± 2	36,4 ± 2,8	19,2 ± 2,3	23,4 ± 3,7	21 ± 2,2					
Moyenne											
N° 38	135 jours	56 g %	30	41,3	20,2	8,3	27,5 g %	46,4	20,5	25	8
N° 50	95 jours	56 g %	26,7	45,4	16	12	40 g %	34,7	27,6	25,5	12,2
N° 56	70 jours	56 g %	28,6	39,2	20,4	11,8	12,5 g %	42,5	20,5	26,1	10,6
N° 57	75 jours	57,5 g %	24,6	43,4	18,8	13,2	27,5 g %	48,9	29	14,8	7,2
N° 73	50 jours	52 g %	30,3	42,2	20,4	7,1	22,5 g %	42,4	28,7	21	7,9
N° 76	70 jours	57,5 g %	23,4	42,2	21,5	12,1	62,5 g %	44,7	25,6	21,1	8,6
N° 77	78 jours	61,5 g %	32,3	26,2	31,3	10,2	2 g %				
N° 78	35 jours	61,5 g %	29,1	28,2	30,4	12,3	3 g %				
N° 83	3 jours	38 g %	23	27,5	37,8	10,7	30 g %	46,2	21,7	22,7	9,4
N° 99	11 jours	45 g %	19,7	32,4	28,3	19,1	10 g %	36	22,2	29,5	12,3

Ces résultats sont assez homogènes.

Les tracés se caractérisent essentiellement par une diminution du rapport A/G et une très importante augmentation du taux de la fraction α globulinique.

Le taux des γ globulines est souvent très diminué.

Le taux des β globulines est constamment augmenté.

Pas plus que pour le sérum de rat normal, nous n'avons pu décomposer la fraction α en deux sous-fractions.

· ELECTROPHORÈSE URINAIRE (tableau n° 11) :

Les tracés montrent une fraction albuminique très importante. Cependant les fractions globuliniques sont également élevées et notamment la fraction α globulinique. Néanmoins si on compare les taux des protéines urinaires aux taux des protéines plasmatiques, l'élimination urinaire est beaucoup moins importante pour les α globulines que pour les autres fractions.

D. — RÉSULTATS ANATOMO-PATHOLOGIQUES

Cinquante deux rats ont été sacrifiés à des dates variables et leurs reins prélevés pour examen histologique. Les reins d'un certain nombre de rats morts spontanément, soit précocement après injection, soit secondairement, ont également été prélevés.

L'histologie du rein normal a été étudiée sur une dizaine d'animaux.

Les reins étaient conservés dans du liquide de Bouin-Hollande.

Deux techniques de coloration ont été utilisées : Hématine-eosine-safran et Mallory-Azan.

RÉSULTATS :

Les lésions observées sont essentiellement tubulaires au début de la maladie, uniquement glomérulaires par la suite.

Les reins prélevés dans les huit premiers jours de la maladie présentent surtout des lésions tubulaires.

Les cellules tubulaires offrent un aspect de dégénérescence œdémateuse dans leur partie apicale, mais sans dégénérescence vraie ; le noyau, habitant le quart inférieur de la cellule étant souvent bien nucléolé et ayant un aspect normal. Ces lésions sont largement étendues et disséminées.

Elles semblent prédominer sur l'anse de Henlé. Tous les néphrons ne sont cependant pas lésés et il subsiste des zones entièrement saines à côté de territoires très touchés.

A ce stade de la maladie les lésions glomérulaires paraissent très discrètes. Les capillaires sont parfois dilatés et congestifs. Il existe quelquefois un certain degré d'hypertrophie épithéliale. La membrane basale paraît normale.

A partir de la deuxième semaine, les lésions tubulaires ont presque totalement disparu. La majorité des néphrons sont normaux, à peine existe-t-il certaines zones où les cellules semblent œdématisées. On a observé, en quelques occasions, la présence de zones paraissant en prolifération adénomateuse : on reconnaît les cellules, mais il n'y a pas d'organisation tubulaire. Peut-être peut-on interpréter ces images comme un processus de réparation. De même, peut-on peut-être attribuer au même processus les images, souvent rencontrées, de tubes contournés à épithélium bas.

Ultérieurement à partir de la quatrième semaine, les lésions rénales sont très différentes et prédominent essentiellement sur les glomérules. La lésion la plus constamment rencontrée, et parfois la seule, consiste en un épaississement de la membrane basale. Cet épaississement de la basale, qui a pu être noté dès le huitième jour de la maladie, a été observé chez tous les animaux sacrifiés au delà du trente-cinquième jour.

Nous avons également fréquemment observé un aspect particulier du peloton capillaire qui, au lieu de remplir tout le glomérule, était rétracté et présentait une ébauche de lobulation rappelant les images de « chronic lobular glomerulonephritis » décrites par Allen (1). Il existait souvent une hypertrophie de l'épithélium glomérulaire. Celui-ci, apparemment plus large que normalement, recouvrait d'une couche épaisse toute la surface du floccule capillaire et les sillons intercapillaires. Les cellules épithéliales présentaient parfois des granulations bleues à l'intérieur de leur cytoplasme, les mêmes granulations cytoplasmiques étaient parfois rencontrées au niveau des tubes contournés; peut-être peut-on suggérer qu'il s'agissait d'albumine.

Les si importantes lésions tubulaires du début n'ont jamais été retrouvées à ce stade de la maladie. Le plus souvent les tubes étaient entièrement normaux. En quel-

ques occasions on a retrouvé quelques plages localisées de cellules tubulaires paraissant œdématisées.

Nous n'avons jamais observé de sclérose, rarement des adhérences capsulo glomérulaires par le cytoplasme hypertrophié des cellules épithéliales.

COMMENTAIRES :

Une altération minime de la membrane basale est très difficile à apprécier. Les auteurs américains constatent des lésions de la basale presque immédiates, dans les quarante-huit heures après le début de la maladie. Il est probable que cette altération de la membrane existait aussi précocement, sinon comment expliquer l'albuminurie massive constante à cette phase aiguë de la maladie? Nous avons constaté en outre que les altérations de la membrane basale apparaissaient bien mieux sur les coupes colorées au Mallary-Azan. La technique de coloration a certainement une grande importance dans l'appréciation de lésions aussi fines.

Les grosses lésions tubulaires du début de la maladie ont d'abord été interprétées comme des phénomènes de cytolyse. Nous les avons en effet constatées sur des reins qui n'avaient été prélevés que quelques heures après la mort; ceci notamment chez les rats morts quelques heures après une injection. Mais ultérieurement les mêmes lésions tubulaires précoces ont été observées sur des reins d'animaux sacrifiés et dont la bonne conservation ne faisait pas de doute. Il faut donc interpréter ces lésions tubulaires comme une des conséquences du conflit antigène anticorps (rappelons à ce propos que nous avons utilisé comme antigène le rein total).

Il paraît donc très probable qu'un certain nombre, au moins, de morts précoces, sont dues à une néphropathie suraiguë.

Citons à titre d'exemples le résumé de quelques comptes rendus anatomo-pathologiques.

RAT N° 28 (Hématine-éosine-safran), trouvé mort le lendemain de la première injection de sérum.

Lésions tubulaires considérablement étendues, mais ne concernant pas forcément une zone homogène; au milieu de territoires très atteints existent des néphrons apparemment sains. Ces lésions tubulaires consistent, semble-t-il, surtout en un œdème de la cellule sans dégénérescence vraie; quelques noyaux restent de structure normale, mais la plupart sont condensés et probablement en

dégénérescence. Les néphrons semblent surtout lésés à partir de l'anse de Henlé.

Les glomérules sont à peu près normaux. A peine note-t-on une discrète hyperplasie de l'épithélium et l'existence de zones congestives glomérulaires.

La membrane basale est normale.

RAT N° 35 (Hématine-éosine-safran), trouvé mort le lendemain de la première injection de sérum.

Tous les tubes contournés sont altérés, mais apparemment assez discrètement. Les trois-quarts supérieurs des cellules présentent un aspect de dégénérescence hyaline. Le quart inférieur, habité par un noyau seulement condensé, souvent normal et bien nucléolé, paraît moins lésé et souvent même le cytoplasme à ce niveau semble normal.

Les lésions les plus importantes paraissent concerner le néphron à partir de l'anse de Henlé où, alors, les destructions cellulaires deviennent très importantes, contrastant souvent avec la persistance d'un noyau assez peu altéré.

Les glomérules sont pratiquement normaux.

RAT N° 90 (Mallory-Azan), trouvé mort au lendemain de la première injection de sérum. Ce rat avait un peu uriné. Albuminurie ++.

Nombreuses zones congestives glomérulaires et péri-tubulaires.

Lésions tubulaires disséminées mais sans destruction vraie des cellules qui paraissent œdématisées, mais conservent un noyau normal bien nucléolé.

Les glomérules ne paraissent pas lésés. La membrane basale est normale. Il n'existe pas d'hypertrophie épithéliale.

RAT N° 29 (Hématine-éosine-safran), sacrifié le 5^e jour. Albuminurie ++++

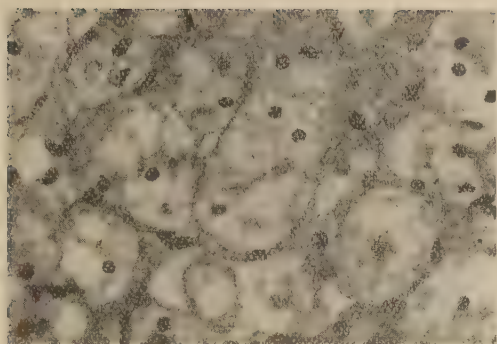
Lésions tubulaires assez peu étendues, dispersées au milieu de zones saines. Il semble que ces lésions prédominent sur la branche descendante de l'anse de Henlé et parfois également sur la branche ascendante ; les tubes contournés ne sont pas lésés.

Au point de vue glomérulaire, on ne retient pas grand'chose de plus que des capillaires turgescents sans congestion véritable. Peut-être existe-t-il un discret épaississement de la membrane basale.

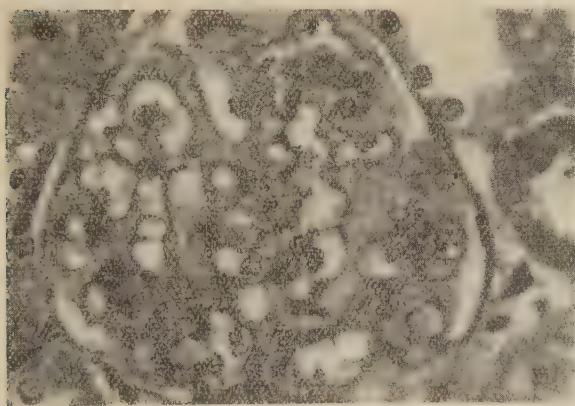
RAT N° 32 (Hématine-éosine-safran), sacrifié le 5^e jour. Ascite et œdèmes. Protéïnémie 43,5 ‰, protéinurie 60 ‰.

Lésions tubulaires assez importantes et largement étendues paraissant prédominer non sur les tubes contournés, mais sur leur continuation. On a l'impression d'un œdème cellulaire considérable. Certains noyaux sont condensés, mais souvent aussi présentent une structure normale.

Lésions glomérulaires très discrètes. — La membrane basale paraît légèrement épaissie. Il existe un certain degré de congestion glomérulaire.

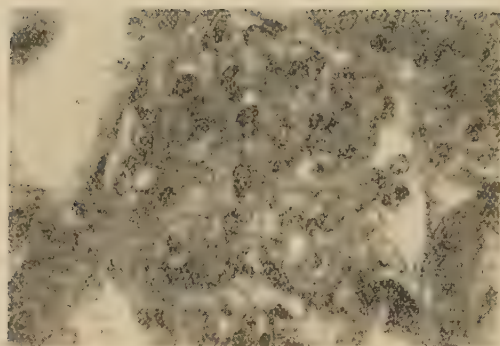


Dégâts tubulaires du début — aspect « hydropique » des cellules tubulaires. Cet aspect est transitoire et disparaît les jours suivants.

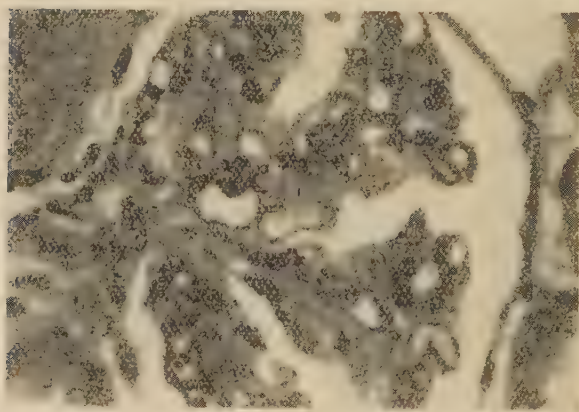


Glomérule de rat albuminurique avec épaississement de la membrane basale comme caractéristique essentielle.

On voit, à la périphérie, des cellules tubulaires dont l'aspect est redevenu normal.



Glomérule de rat albuminurique avec épaissement de la membrane basale comme caractéristique essentielle.



Aspect lobulé du glomérule avec épaissement de la basale chez un rat albuminurique.

RAT N° 68 (Mallory-Azan), sacrifié le 7^e jour. Alb. : 0.

Quelques lésions tubulaires disséminées, consistant principalement en un aspect d'œdème intra-cellulaire.

Congestion glomérulaire importante, constituant le seul fait notable.

Le bouquet capillaire remplit bien le glomérule ; il n'est pas rétracté.

Il n'y a pas d'hypertrophie épithéliale. La membrane basale est normale.

RAT N° 22 (Hématine-éosine-safran), sacrifié le 8^e jour — ascite et œdèmes — protéinémie 37,5 g. ‰, protéinurie 45 g ‰

Les lumières tubulaires sont nettement agrandies. Beaucoup sont occupées par une substance qui est certainement de l'albumine.

Cet aspect plus large de la lumière, sans dilatation véritable est dû à ce que les cellules sont plus basses.

Indépendamment de ces images, il existe un nombre considérable de tubes contournés où les cellules paraissent turgescentes, ont perdu leur bordure en brosse, mais ont conservé un noyau normal, bien nucléolé. On ne note aucune lésion glomérulaire.

RAT N° 25 (Mallory-Azan), mort le 9^e jour -- ascite — albuminurie 25 g. ‰.

Les lumières tubulaires sont très agrandies, remplies d'une substance qui est certainement de l'albumine.

Il n'y a pas de lésions cellulaires.

Au point de vue glomérulaire, le bouquet capillaire est rétracté se subdivise en plusieurs digitations. La membrane basale des capillaires est très épaissie.

RAT N° 79 (Mallory-Azan), sacrifié le 35^e jour — Albumine : +.

Il n'existe aucune lésion tubulaire.

On trouve un glomérule normal. Dans tous les autres glomérules, la membrane basale est épaissie.

L'épithélium glomérulaire est normal en général avec hyperplasie dans certains glomérules.

RAT N° 45 (Mallory-Azan), sacrifié le 90^e jour. Albumine : +.

Tous les tubes sont normaux.

La membrane basale est épaissie dans tous les glomérules examinés. On ne note aucune autre lésion.

RAT N° 73 (Mallory-Azan), sacrifié le 50^e jour. Albumine : + + + +.

La plupart des tubes sont normaux. Localement on note quelques cellules hydropiques, mais conservant un noyau normal.

Au niveau des glomérules, la capsule est épaisse. La membrane basale est très élargie.

Les anses capillaires sont rétractées et lobulées. Les cellules épithéliales sont hyperplasiées. La lumière des capillaires paraît vide et rétrécie. Il n'y a pas de sclérose.

RAT N° 57 (Mallory-Azan), sacrifié le 75^e jour. Albumine: coagulum.

Il n'existe aucune lésion tubulaire. Mais les cellules tubulaires présentent des vacuoles se colorant en bleu.

Les capillaires glomérulaires sont rétractés et présentent une sorte de lobulation divisant le bouquet glomérulaire en plusieurs branches.

L'épithélium glomérulaire est hypertrophié. Les cellules contiennent des vacuoles identiques à celles des cellules tubulaires.

Il n'existe pas de sclérose glomérulaire.

RAT N° 48 (Mallory-Azan), sacrifié le 120^e jour. Alb. + + +

Il n'existe aucune lésion tubulaire.

De très nombreux glomérules sont rétractés et lobulés.

La membrane basale est très épaissie.

Il n'existe pas de sclérose glomérulaire.

CHAPITRE IV

Commentaires

I. — COMPARAISON ENTRE LA MALADIE OBTENUE ET LA MALADIE HUMAINE

La maladie expérimentale que nous avons réalisée s'est caractérisée essentiellement par une albuminurie massive présentant diverses modalités d'évolution.

Persistance à des taux souvent élevés.

Régression jusqu'à complète disparition.

Recrudescences transitoires.

A cette albuminurie s'est associé un syndrome œdémateux dans 21 % des cas.

Les examens biologiques ont montré une hypoprotéïnémie et une modification de la formule protéique du sérum avec augmentation du taux des globulines et, plus particulièrement, augmentation du taux de la fraction α globulinique.

Sur le plan histologique, nous avons réalisé une véritable glomérulite membraneuse selon le terme de Bell, lésion dont de nombreux auteurs font actuellement le substratum anatomique de la néphrose lipoïdique humaine.

Il est à noter que nous n'avons jamais trouvé de sclérose glomérulaire.

Sur ces résultats globaux, la maladie expérimentale que nous avons réalisée est semblable aux albuminuries massives rencontrées dans des cas de néphrose lipoïdique ou de néphrite chronique hydropigène.

Cependant un certain nombre de points ne sont pas superposables.

— 25 % de nos animaux sont morts dans les vingt-quatre heures suivant une injection de sérum néphrotoxique. Il semble bien qu'un certain nombre d'entre eux au moins, aient présenté une néphropathie suraiguë.

— Vingt-trois animaux sont morts après quelques semaines. L'azotémie et la tension artérielle n'ayant pas été recherchées, nous ne pouvons pas déterminer la cause de cette évolution fatale. Quatre de ces animaux sont morts avec un syndrome œdémateux. (Il est à noter que Heymann a observé les mêmes faits après l'emploi de fortes doses).

Une évolution fatale à aussi brève échéance ne se voit pas dans le syndrome néphrotique humain.

— Le syndrome œdémateux n'a été observé que dans 21 % des cas. Rappelons, à ce propos, que les premiers résultats d'Heymann (36) ne font état que de 35 % de syndromes œdémateux. Les œdèmes que nous avons noté étaient énormes, avec une augmentation de poids de 30 à 40 % d'un jour à l'autre. En quelques occasions, une ascite de plusieurs centimètres cubes a été trouvée à l'autopsie, alors que l'aspect du rat ne nous avait pas permis d'affirmer un syndrome œdémateux. Il est vraisemblable qu'un certain nombre de syndromes œdémateux légers sont passés inaperçus. Leur dépistage exigerait une prise de poids quotidienne de tous les rats.

— L'hypoprotéïnémie constatée chez nos animaux n'est pas toujours descendue à des taux aussi bas que pouvait le laisser présumer l'énorme albuminurie qu'ils présentaient. Cinq rats seulement ont eu une hypoprotéïnémie considérable. Notons que deux d'entre eux présentaient un syndrome néphrotique.

— Le protidogramme des néphrotiques se caractérise surtout par une augmentation du taux des α_2 globulines. Nous avons vu qu'il n'était pas possible de décomposer en deux fractions les α globulines chez le rat. Nos tracés électrophorétiques se superposent assez bien à ceux du syndrome néphrotique humain.

— Sur le plan histologique, nous avons observé des lésions tubulaires importantes dans les premiers jours de la maladie. Elles résultent vraisemblablement du fait que l'antigène utilisé pour préparer les sérums néphrotoxiques était un broyat de rein total.

Ces lésions tubulaires disparaissent assez rapidement. La lésion essentielle, celle qui persiste, consiste en une

altération de la membrane basale qui est gonflée et épaissie.

Mais si certains détails diffèrent, on est cependant en droit de dire que l'on a réalisé une lésion glomérulaire et que celle-ci s'accompagne d'une albuminurie massive avec une modification dans la composition de la formule protéique et, quelquefois, d'un syndrome œdémateux.

Ces résultats expérimentaux nous paraissent comporter comme conclusion qu'une certaine lésion glomérulaire, due à un conflit antigène-anticorps au niveau du glomérule déclenche un syndrome néphrotique. Le syndrome néphrotique apparaît comme secondaire à une maladie glomérulaire. Ce qui, nosologiquement, place ce syndrome aux côtés des glomérulonéphrites et confirme ce que l'observation clinique avait appris à de nombreux auteurs (R. Ravault (70). Ainsi néphrose lipoïdique et glomérulo-néphrite ne représenteraient en fait que des aspects différents d'une même maladie glomérulaire. L'atteinte glomérulaire pourrait donner lieu à deux modalités réactionnelles ayant pour substratum anatomique, dans un cas une réaction de prolifération endothéliale et, dans un autre cas, une réaction de dégénérescence de la membrane basale. Ces deux processus pourraient exister isolément ou, au contraire, s'intriquer, réalisant tous les intermédiaires entre les deux cas extrêmes : néphrose lipoïdique pure et glomérulonéphrite aiguë non oedémateuse. Cependant, sur le plan évolutif, un fait essentiel différencie ces deux modalités réactionnelles ; à la réversibilité des lésions de la membrane basale s'oppose le caractère définitif de la prolifération endothéliale, celle-ci ne pouvant aboutir qu'à la sclérose glomérulaire.

II. — COMPARAISON ENTRE MALADIE HUMAINE ET MALADIE EXPÉRIMENTALE AU POINT DE VUE PHYSIO-PATHOLOGIQUE

LA MALADIE EXPÉRIMENTALE EST LE RÉSULTAT D'UN CONFLIT ANTIGÈNE-ANTICORPS AU NIVEAU DU GLOMÉRULE.

De nombreux travaux le démontrent.

Masugi (56), Wilson (100), Siradel (88) ont montré que le sérum préparé perd ses propriétés néphrotoxiques lorsqu'il est mis en contact avec des extraits de rein, alors que les autres tissus sauf le tissu hépatique, mais à un degré bien moindre, n'absorbent pas le facteur néphrotoxique.

L'injection préalable d'extrait de rein prévient la maladie expérimentale. L'injection d'extraits d'autres tissus n'a aucun pouvoir préventif (93).

Les sérums préparés à partir d'autres tissus que le tissu rénal ne déclenchent pas de néphropathie (88). Il existe cependant une exception: Seegal et ses collaborateurs (85 bis) ont obtenu un sérum néphrotoxique en utilisant du placenta de rat comme antigène.

Les travaux de Greenspon et Krakover (29-47) ont permis de préciser le pouvoir antigénique des divers éléments histologiques du rein. En isolant, par ultra-centrifugation, la fraction glomérulaire du rein de chien, puis les différents éléments du glomérule, ils ont démontré que l'antigène actif du tissu rénal était le glomérule et plus spécialement la membrane basale du peloton capillaire.

Parallèlement Solomon et ses collaborateurs (91) ont neutralisé des anticorps, produits à partir de reins totaux, par absorption sur des glomérules à l'état relativement pur.

Dans de remarquables travaux, Pressman (73) a précisé le lieu et le temps de fixation des anticorps en marquant les γ globulines du sérum néphrotoxique au moyen de traceurs radio-actifs (I^{131} ou S^{35}). Les γ globulines marquées se fixent électivement sur le glomérule et plus spécialement sur la membrane basale des capillaires glomérulaires (71). Le temps de fixation est extrêmement bref. Les globulines marquées sont décelables sur les glomérules deux minutes et demie après l'injection. Elles disparaissent du courant sanguin en dix-huit minutes (72). Par ailleurs *in vitro* les γ globulines marquées sont absorbées par des extraits de rein ce qui, mis en parallèle avec les expériences de Masugi, Wilson et Smadel, indique leur identité avec le principe néphrotoxique.

La maladie expérimentale résulte donc bien d'un conflit antigène anticorps au niveau du glomérule.

Mais si on conçoit aisément que des anticorps, se fixant aussi rapidement sur l'antigène responsable, créent des lésions immédiates, on s'explique difficilement le temps de latence observé lorsqu'on expérimente sur un couple gallinacée-mammifère.

Kay a abordé ce problème et a réalisé des expériences qui éclairent d'un jour nouveau le mécanisme de la néphrite néphrotoxique (43-44).

Il a démontré que la période latence est plus courte si on développe chez le lapin, avant l'injection de sérum néphrotoxique de canard, des anticorps anti-sérum de

canard. Plus le taux de ces anticorps est élevé, plus la période de latence est courte.

Le raccourcissement de la période de latence ne se produit pas si le lapin est immunisé, non plus par du sérum de canard, mais par du sérum de cheval.

L'exposition du lapin aux rayons X, préalablement à l'injection du sérum néphrotoxique, prévient la néphrite. (Or, l'une des principales conséquences de l'irradiation de l'organisme est d'inhiber la possibilité de former de nouveaux anticorps).

Cette irradiation n'empêche pas l'apparition d'une néphrite si on injecte des anticorps anti-sérum de canard au lapin.

Kay admet que la néphrite de Masugi n'est pas le simple résultat de l'agression des glomérules par les anticorps du sérum néphrotoxique injecté, mais que celui-ci se comportant aussi comme un antigène, provoque secondairement la formation d'anticorps anti-sérum de canard ; ce serait le nouveau conflit immunologique actif, ainsi créé, qui déterminerait les lésions allergiques rénales.

Cependant cette théorie n'explique pas l'effet immédiat du sérum néphrotoxique observé lorsqu'on expérimente sur deux mammifères.

Pressmann, Korngold et Heymann (74) tentent d'englober tous les faits en modifiant la théorie de Kay de la façon suivante :

Le complément sérique étant indispensable, par exemple, à la lyse des érythrocytes et des bactéries par les anticorps, il est possible qu'il soit également nécessaire à la production de lésions rénales par les anticorps anti-rein. Les anticorps produits par les mammifères fixeraient le complément — les anticorps produits par les gallinacées ne le fixeraient pas. Ainsi le sérum néphrotoxique de lapin agirait immédiatement au contraire du sérum néphrotoxique de canard. Le complément ne pourrait être fixé sur le rein, et la lésion produite, que lorsque des anticorps auraient été formés contre le sérum de canard injecté.

— LA MALADIE HUMAINE RESULTE-T-ELLE D'UN CONFLIT ANTIGENE-ANTICORPS ?

A défaut de preuves directes il existe des arguments valables plaidant en faveur de l'origine allergique de la maladie humaine.

Sur le plan clinique.

Le début de la néphrite aiguë est presque toujours précédé par une infection aiguë à streptocoques des voies respiratoires supérieures. Le plus souvent c'est une angine, une pharyngite, une rhinite. Le streptocoque en cause est d'une espèce bien définie, hautement pathogène. Il s'agit d'un streptocoque du groupe A — β hémolytique ; parmi les streptocoques du groupe A, le type 12 est beaucoup plus néphritogène que les autres (Rammekamp (75).

Tous les auteurs sont d'accord pour admettre qu'il n'y a aucun rapport entre la gravité de la néphrite et l'intensité de l'infection streptococcique (13).

Ce n'est qu'après un intervalle libre de 7 à 25 jours qu'apparaissent brusquement les symptômes de l'atteinte rénale, alors que l'atteinte causale a presque toujours disparu (6). Cette période de latence entre le début d'une infection streptococcique et l'exacerbation d'une néphrite préexistante est beaucoup plus courte (86).

Ce temps de latence rappelle bien ce que l'on observe en clinique humaine, lors des manifestations allergiques, pour la « préparation » dans l'organisme des anticorps, et constitue l'argument majeur en faveur de l'origine allergique de certaines néphrites.

De nombreux auteurs ont recherché d'autres arguments dans l'étude immunologique des néphrites humaines.

Le premier test utilisé fut le dosage du complément sérique.

De nombreux travaux effectués par Gunn (31), Veil et Buchholz (91), Kellett et Thomson (45), Reader (77), Fischel et Gajdusek (23), Lange (49) semblent aboutir à des résultats concordants.

Le fait dominant est la diminution du complément sérique à la phase de début de la glomérulonéphrite aiguë, alors que dans la plupart des maladies inflammatoires il est au contraire augmenté. Le taux redevient normal à la phase chronique.

Cette baisse a été retrouvée également chez des sujets atteints de néphrite évolutive — de néphrose ou de néphrite-néphrose. Le taux sanguin du complément augmente lorsque s'améliorent les signes cliniques et quand on traite ces malades par l'ACTH, la cortisone ou la moultarde à l'azote [Schwab (83)].

Les auteurs ont vérifié qu'il n'y a ni fuite urinaire du complément, ni production de substances anti-complémentaires dans les phases évolutives.

La plupart des auteurs considèrent cette baisse du complément sérique comme le témoin d'un conflit antigène-anticorps *in vivo*.

De fait, expérimentalement, chez le lapin, Ogawa et Soto (66) ont montré que la néphrite néphrotoxique s'accompagnait également d'une chute du complément. Schwab et ses collaborateurs (84) ont décrit une baisse similaire, en même temps que les anticorps apparaissent et que l'atteinte rénale se constituait, dans la néphrite expérimentale par protéines étrangères chez le lapin.

Les travaux les plus récents se sont surtout orientés vers la recherche et le dosage, dans le sérum de malades atteints de néphrite, d'anticorps capables d'agglutiner des extraits de rein humain. Les travaux de Lange (49), de Rejholet (79), de Vorlaender (91), ont mis en évidence des anticorps antirein humain dans le sérum de malades atteints de glomérulo-néphrite à tous les stades, à des taux allant de 1 % à 1 ‰. Ces taux sont plus élevés à la phase chronique qu'à la phase aiguë.

— SI L'ON ADMET CE CONFLIT ANTIGÈNE ANTICORPS, LE MÉCANISME D'ACTION POURRAIT ÊTRE LE SUIVANT :

Un agent agressif — le streptocoque A 12 en particulier — se fixant électivement sur le glomérule rénal provoquerait au niveau de ses constituants des modifications. Certaines de ces modifications seraient assez légères pour ne pas changer la spécificité immunologique d'organe de ces constituants, mais suffisantes pour en modifier la spécificité d'individu, les rendant en d'autres termes auto-antigéniques.

L'organisme réagirait alors en élaborant des anticorps correspondants qui iraient se fixer sur le tissu en cause. Une réaction allergique, inflammatoire, se déclencherait brutalement, à ce niveau, lorsque ces auto-anticorps auraient atteint un certain taux. Une telle agression pourrait, à son tour, modifier les protéines du tissu intéressé dans le même sens que la première, donnant naissance à de nouveaux auto-antigènes et conduisant à l'élaboration d'auto-anticorps. Ceux-ci déclencheraient alors de nouvelles réactions allergiques [Voisin (95)].

Ainsi se trouverait expliqué l'allure évolutive de certaines néphrites, la cause initiale de la réaction ayant disparu depuis longtemps.

TABLEAU
RESUMANT LA CONCEPTION AUTO-ALLERGIQUE
DE LA NEPHRITE

1° Glomérule + agent agressif	} modifications des protéines du glomérule.
2° Produit provenant de l'atteinte du glomérule + produit provenant de l'agent agressif	
3° Antigène endogène + cellules formatrices d'anticorps	} auto-anticorps
4° Auto-anticorps + membrane basale	
5° Membrane basale sensibilisée + (complément ?)	} Réaction de type allergique

Y A-T-IL DES PREUVES EXPÉRIMENTALES D'UN TEL MECANISME ?

La réalisation chez l'animal de néphrites par auto-anticorps, donnerait de solides bases expérimentales à une telle conception de la maladie humaine. De nombreux travaux ont été effectués dans ce but.

Ces expériences consistent, dans leur principe, à injecter, dans certaines conditions, à un animal, un extrait de tissu rénal « autologue » c'est-à-dire provenant de l'animal lui-même ou « homologue » c'est-à-dire provenant d'un autre animal de la même espèce. On étudie alors chez cet animal l'apparition éventuelle, d'une part d'anticorps antirein et, d'autre part, de lésions rénales.

En pratique, et pour des raisons de commodité expérimentale, les extraits utilisés sont beaucoup plus souvent d'origine homologue qu'autologue. Mais si de tels *iso-antigènes* sont utilisés plus souvent que des auto-antigènes — par contre les anticorps, dont ces antigènes provoquent l'élaboration, seront bien des *auto-anticorps* pour peu qu'ils entraînent chez l'animal même qui les élabore, l'apparition de lésions électives au niveau du rein. En effet, ces anticorps formés dans un organisme, seront allés se fixer, dans ce même organisme, sur l'organe contenant les antigènes correspondants et auront entraîné là une réaction de nature allergique par union antigène-anticorps.

En 1902, Castaigne et Rathery (7) obtinrent, chez le lapin, une albuminurie et des lésions de néphrite épithé-

liale, par injection de tissu rénal autologue prélevé par néphrectomie aseptique. Mais les lésions histologiques étaient assez peu marquées et la recherche directe de néphrotoxines n'ayant pas été faite, il reste un doute sur la nature immunologique de ces lésions.

En 1939, Schwentker et Comploier (85) reprirent ces expériences selon un schéma assez voisin, mais en étudièrent essentiellement l'aspect immunologique. En associant à des broyats de rein homologue des toxines streptococciques destinées à augmenter leurs propriétés immunisantes, ils ont pu déceler dans le sérum de leurs animaux des anticorps antirein capables de fixer le complément en présence de l'antigène.

D'autres auteurs aboutirent à des résultats semblables : Frick (26), en ajoutant à l'extrait rénal homologue des substances adjuvantes de Freund; Sprunt, Rogers et Dulaney (92), en utilisant comme antigène des reins homologues lésés *in vivo* par l'injection de toxine staphylococcique.

Mais, seuls les Cavelti (9, 10, 11) réussirent, en 1945, à créer des néphrites expérimentales. Ils injectent à leurs animaux (lapins et rats) des extraits de rein homologue en association avec des streptocoques β hémolytiques tués.

La néphrite se manifeste cliniquement une ou trois semaines après la première injection ; elle se caractérise par l'albuminurie, la cylindrurie, l'hématurie. Elle est souvent régressive, mais certains cas, surtout chez le rat, passent à la glomérulo-néphrite chronique dont on retrouve tous les stigmates humoraux y compris un discret syndrome néphrotique. Les lésions sont surtout glomérulaires et rappellent celles de la néphrite de Masugi.

Les Cavelti fournissent trois ordres de preuves en faveur de l'existence d'anticorps antirein dans le sérum de ces animaux.

1. — L'agglutination, par le sérum des animaux traités, de cellules rénales isolées ;
2. — La précipitation du sérum en présence d'un extrait de rein ;
3. — L'agglutination, par le sérum, de particules de collodion recouvertes d'extrait de rein par adsorption suivant la technique de Cannon et Marshall.

Les Cavelti n'hésitent pas à incriminer l'origine allergique des lésions rénales qu'ils décrivent, et cela avec d'autant plus de vraisemblance que, plus tard, P. A. Ca-

valti prétendra empêcher l'apparition de telles glomérulonéphrites en injectant de façon continue des émulsions de tissu rénal aux animaux soumis à l'expérience : les anticorps antirein seraient ainsi neutralisés au fur et à mesure de leur formation (11).

Malheureusement, des conclusions définitives ne peuvent être tirées de ces expériences fondamentales du fait de l'existence d'assez nombreux travaux contradictoires — Humphrey (42), Peck et Thomas (69), Middleton (61), Voisin (95), en France, ont tenté en vain de reproduire les résultats des Cavelti, soit en reprenant leur technique, soit en essayant de l'améliorer. Ils n'ont pas obtenu de glomérulo-néphrite et n'ont pas pu mettre en évidence la présence d'anticorps dans le sérum des animaux traités.

Les expériences récentes de Reed et Matheson (77), procédant d'un tout autre principe, ne sont pas moins intéressantes que celles que nous venons d'examiner. Ces auteurs créent, chez le lapin, un foyer infectieux à streptocoque A. 12 qu'ils laissent évoluer dix jours, puis qu'ils arrêtent par la pénicilline. Ils obtiennent ainsi une néphrite aiguë avec hypertension, signes urinaires et lésions rénales ; et ceci, fait capital, avec un intervalle libre de huit à dix jours entre le début de l'infection et l'apparition des phénomènes pathologiques. Des résultats analogues sont obtenus par injection intraveineuse d'un filtrat de culture du même streptocoque. Ils obtiennent des reprises ou des aggravations en injectant un tel filtrat après une première infection. D'autres bactéries ou des streptocoques de type autre que le type 12 ne déclenchent pas de néphropathie.

Ainsi, une néphrite expérimentale comportant un temps de latence, et par conséquent relevant probablement d'un conflit antigène-anticorps est réalisée en utilisant comme agent agressif le streptocoque A 12 ; streptocoque qui, d'après les statistiques récentes, est à l'origine de 84 % des néphrites humaines à streptocoque.

Reed et Matheson admettent qu'une substance néphrotoxique, sans doute une exotoxine puisqu'elle passe dans le filtrat, va se fixer sur les protéines rénales qui deviennent ainsi antigéniques.

Cependant les résultats, jusqu'ici publiés, ne sont pas entièrement convaincants. L'hypertension est le seul symptôme constant. L'albuminurie ne se voit que dans la moitié des cas et l'hématurie une fois sur cinq. Tous ces signes sont fugaces ; ils persistent rarement au delà d'un

mois. Les lésions rénales sont essentiellement tubulaires. Les anticorps antirein n'ont pas été recherchés.

Aussi ces expériences demandent-elles à être poursuivies et complétées avant d'être jugées. Elles semblent, du moins, démontrer le pouvoir particulièrement néphritogène du streptocoque A 12 et peut-être les expériences des Cavelli pourraient-elles être reprises avec plus de succès en utilisant ce matériel.

Ainsi, au stade actuel des recherches, s'il est logique, en raison de l'importance des arguments indirects, d'invoquer un mécanisme allergique pour expliquer le déclenchement et l'évolution de la glomérulo-néphrite humaine, il n'existe pas de preuves directes d'un tel mécanisme.

En somme, d'après ce que nous avons fait, nous pouvons dire que le sérum néphrotoxique déclenche une modification du glomérule identique à celle rencontrée dans la maladie humaine. Mais cela ne veut pas dire que le mécanisme soit le même. Il a été démontré en effet que des agressions diverses peuvent se traduire par une réaction commune du conjonctif de la membrane basale. Les rayons X, la moutarde à l'azote, les sels d'or, la cortisone, le tridione peuvent être à l'origine d'une glomérulonéphrite membraneuse [Allen (1)].

Par contre, un fait est certain : une lésion glomérulaire déclenche un syndrome néphrotique typique, ce qui, nosologiquement, place la néphrose lipoïdique aux côtés des glomérulonéphrites chroniques dans la pathologie rénale.

CONCLUSIONS

1) Nous avons utilisé la technique des anticorps antirein pour réaliser des néphropathies chez le rat, en suivant assez fidèlement la méthode proposée par Heymann.

2) 93 % des animaux ont présenté une albuminurie immédiate et en général importante, qui persistait pendant plusieurs mois à des taux élevés.

A cette albuminurie s'est associé un syndrome œdémateux dans 21 % des cas.

25 des animaux sur 100 sont morts immédiatement après injection de sérum néphrotoxique et ne rentrent pas dans les pourcentages donnés. 23 sont morts secondairement. Les autres ont été sacrifiés à des dates variables.

3) Les dosages effectués ont montré une hypoprotéïnémie plus ou moins importante.

Les protéidogrammes étudiés ont montré un abaissement du rapport albumine/globuline et une augmentation du taux des α globulines.

4) L'examen histologique des reins a montré des lésions tubulaires, immédiates mais régressant rapidement.

Au niveau des glomérules, la lésion majeure, et constante au-delà du trentième jour, consistait en un épaississement de la membrane basale des capillaires.

- 5) Une comparaison est établie entre la maladie expérimentale et la maladie humaine. Le mécanisme pathogénique de cette dernière est discuté.

Le Doyen,
H. HERMANN

Le Président de la Thèse,
SÉDALLIAN

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 30 Novembre 1955.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ.
A. ALLIX.

BIBLIOGRAPHIE

1. ALLEN (A.-C.). — The clinicopathologic Meaning of the nephrotic syndrome *Am. J. Med. Sc.*, 1955, 229, p. 277-314.
2. ARTOM (C.-J.) et FISHMAN (W.-A.). — Relation of route of administration to toxicity of dl serine. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1944, 57, p. 259-261.
3. BAILEY (C.-H.). — The production of arteriosclerosis and glomerulonephritis in the rabbit by intraveinuous injections of diphtheria toxins, *J. Exper. Med.*, 1917, 25, p. 109-127.
4. BELL (E.-T.) et CLAWSON (B.-J.). — Experimental glomerulonephritis in monkey. *Am. J. path.*, 1931, 7, p. 57-62.
5. BLACKMAN (S.-S.), BROWN (J.-H.) et RAKE (G.). — Production of acute nephritis by means of pneumococcal autolysate. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1931, 48, p. 74-89.
6. CASTAIGNE (P.). — Pathogénie de la glomérulonéphrite. *Encyclopedie Med. Chirur.*, 18052, J.
7. CASTAIGNE (J.) et RATHERY (F.). — Lésions des reins produites par injection d'émulsion rénale ou de sérum néphrotoxique. *C.R. Soc. de Biol.*, 1902, 54, p. 563-567.
8. — Toxicité de la substance rénale et néphrotoxines. *Presse Méd.* août 1902, n° 65.
9. CAVELTI (P.-A.) et CAVELTI (E.-S.). — Studies on the pathogenesis of glomerulonephritis. I production of auto-antibodies to kidney in experimental animals. *Arch. path.*, 1945, 39, p. 148-152.
10. — Studies on the pathogenesis of glomerulonephritis II production of glomerulonephritis in rats by means of auto-antibodies to kidney. III clinical and pathologic aspects of the experimental glomerulonephritis produced in rats by means of auto-antibodies to kidney. *Arch. Path.*, 1945, 40, p. 158-162 et 163-172.
11. CAVELTI (P.-A.). — Studies on the pathogenesis of glomerulonephritis 7th Internat. Congr. Rheumatic bis. *W.B. Saunders cy New-York*, 1949.
12. DEUTSCH (H.-F.) et GÓODLOE (M.-B.). — Comparaison on animal plasma. *Journ. of Biol. Chem.*, 1945, 161, p. 1-13.

13. DOMART (A.). — Angines et néphrites. *Revue du praticien*, 1955, 4, p. 2625-2631.
14. DUVAL (C.-W.) et HIBBARD (R.-J.). — Experimental glomerulonephritis induced in rabbits with the endotoxic principle of streptococcus scarlatinae. *J. Exp. Med.*, 1926, 44, p. 567-580.
15. EHRLICH (W.-E.). — Glomerular nephritis in rabbits, a non allergic condition. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1937, 35, p. 576-580.
16. — Über das Wesen der Lipoidnephrose. *Zentralbl. Allg. path.* 1952, 89, p. 354-363.
17. EHRLICH (W.-E.), FORMAN (C.-W.) et SEIFTER (J.). — Diffuse glomerular nephritis and lipid nephrosis. *Arch. Path.* 1952, 54, p. 463-503.
18. — Experimental serum disease. *J. Exp. Med.*, 1949, 89, p. 23-36.
19. EHRLICH (W.-E.), WOLF (R.-E.) et BARTOLL (G.-M.). — Experimental glomerulonephritis in rabbits. A correlation of morphological and functional changes. *J. Exp. Med.*, 1938, 67, p. 769-790.
20. EISEN (H.-N.) et PRESSMAN (D.). — The zone of localization of antibodies. Some properties of the antigens responsible for the renal localization of anti-kidney serum. *J. Immunol.*, 1950, 64, p. 487-498.
20. ENSELME (J.), TIGAUD (J.), LAMBERT (R.) et COTTET (J.). — Recherches électrophorétiques sur les protéines du sérum des rats ; étude statistique des résultats. *Bull. Soc. Chim. Biol. Par.*, 1954, 36, p. 1599-1609.
21. FABER (H.-K.) et MURRAY (V.). — Studies on glomerulonephritis. *J. Exp. Med.*, 1917, 26, p. 139-162.
22. FARR (L.-E.) et SMADEL (J.-E.). — The effect of dietary protein on the course of nephrotoxic nephritis in rats. *J. Exp. Med.*, 1939, 70, p. 615-617.
23. FISCHER (E.-E.) et GAJDUSEK (D.-C.). — Serum Complement in acute glomerulonephritis and other renal diseases. *Am. J. Med. Sc.*, 1952, 12, p. 190-196.
24. FISHMAN (W.-A.). — Serine injury *J. of Biol. Chem.*, 1942, 145, p. 345.
25. FOUTS (F.-S.), CORCORAN (A.-C.) et PAGE (I.-H.). — Observations on the clinical and functional course of nephrotoxic nephritis in dogs. *Am. J. Med. Sc.*, 1941, 201, p. 313-326.
26. FRICK (E.). — Nephritis durch auto-antikörper : *Zeitschr. f. Immunitätsforsch.*, 1950, 107, p. 411-417.
27. GANZIN (M.), MACHEBŒUF (M.) et REBEYROTTE (P.). — Comparaison par micro-électrophorèse sur papier des protéines du sérum sanguin de diverses espèces animales. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1952, 34, p. 26-31.
28. GEROWTH (F.-G.). — A comparative histologic and immunologic study in rabbits of induced hyper-sensitivity of the serum sickness type *J. Exp. Med.*, 1953, 97, p. 287-292.

29. GREENSPON (S.-A.) et KRAKOVER (C.-A.). — Direct evidence for the antigenicity of the glomerulus in the production of nephrotoxic serum : *Arch. path.*, 1950, 49, p. 291-297.
30. GRIFFITH (P.) et WADE (S.). — Choline metabolism. Inter-relationship of choline-cystine-methionine in the occurrence and prevention of hemorrhagic degeneration in young rats. *J. Biol. Chem.*, 1940, 132, p. 627-631.
31. GUNN (W.-C.). — The variation of amount of complement in the blood in some acute infection diseases and its relation to the clinical features. *J. path. and Bact.*, 1914, 19, p. 155-169.
32. HALPERN (B.-N.), TRIOLLET (J.) et MARTIN (J.). — Recherches sur la genèse et l'évolution de la néphrite allergique expérimentale et influence des histaminiques de synthèse sur ce syndrome. *Acta Allergologica*, 1949, 2, p. 150-232.
33. HAMILTON (J.-D.) et FREMES (N.-E.). — The natural history of experimental glomerulonephritis produced by foreign proteins. *Am. J. path.*, 1954, 30, p. 127-146.
34. HAWN (C.-V.) et JANEWAY (C.-A.). — Histological and serological sequences in experimental hypersensitivity. *J. Exp. Med.*, 1947, 85, p. 571-590.
35. HELMHOLTZ (H.-F.). — Experimental production of glomerulonephritis in rabbits. *Arch. path.*, 1952, 13, p. 592-604.
36. HEYMANN (W.) et LUND (H.-Z.). — Nephrotic syndrom in rats. *Pediatrics*, 1951, 7, p. 691-706.
37. — Lipemic nephrosis in rats. *Science*, 1948, 108, p. 448-449.
38. HEYMANN (W.), GILKEY (C.), SALEHAR (M.). — The antigenic property of renal cortex. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1950, 73, p. 385-387.
39. HEYMANN (W.) et HACKELL (D.-B.). — Early developments of anatomical and blood chemistry changes in nephrotoxic renal diseases in rats. *Fed. proc.*, 1951, 10, p. 358-369.
40. HEYMANN (W.), LUND (H.-Z.) et HACKELL (D.-B.). — The nephrotic syndrom in rats with special reference to the progression of the glomerular lesion and to the use of nephrotoxic sera obtained from ducks. *J. of Lab. and clin. Med.*, 1952, 39, p. 218-224.
41. HORN (H.). — The experimental nephropathies. *Arch. Path.*, 1937, 23, p. 71-264.
42. HUMPHREY (J.-H.). — The pathogenesis of glomerulonephritis, a reinvestigation of the auto-immuniscition hypothesis. *J. Path. and Bact.*, 1948, 60, p. 210-221.
43. KAY (C.-F.). — The mechanism by which experimental nephritis is produced in rabbit injected with nephrotoxic duck serum. *J. Exp. Med.*, 1940, 72, p. 559-572.
44. — The mechanism of a form of glomerulonephritis. Nephrotoxic nephritis in rabbit. *Am. J. Med. Sc.*, 1942, 204, p. 488-490.

44. KAY (C.-F.), LUCCHESI (P.-F.), RUTHERFORD (R.-B.). — An experimental investigation of an immunologic mechanism as the cause of glomerulonephritis. *J. immunol.*, 1941, 42, p. 369-380.
45. KELLETT (C.-E.) et THOMSON (J.C.). — Complementary activity of blood in nephritis. *J. path. and Bact.*, 1939, 48, p. 519-531.
46. KOBERNICK (S.-D.). — Experimental rheumatic carditis periarteritis nodosa and glomerulonephritis. *Am. J. Med. Sc.*, 1952, 224, p. 328-342.
47. KRAKOVER (C.-A.) et GREENSPON (S.-A.). — Localisation of the nephrotoxic antigen within the isolated renal glomerulus. *Arch. path.*, 1951, 51, p. 629-639.
48. KÜCHMEISTER (H.) et PENTZ (V.). — Die Entwicklung der Klinischen Nephrose als Hypoadrenorenales Syndrom : *Deut. Arch. Klin. Med.*, 1953, 200, p. 679-707.
49. LANGE (K.), GOLD (M.-A.), WEINER (D.) et SIMON (V.). — Auto-antibodies in human glomerulonephritis : *J. Clin. Invest.* 1949, 28, p. 50-55.
50. LEITER (L.). — Experimental chronic glomerulonephritis. *Arch. Int. Med.*, 1924, 33, p. 610-631.
51. LETTERER (E.) et SEYBOLD (G.). — Biopische und histologische Studien zur Masugi-nephritis am Frosch. *Arch. path. Anat.*, 1950, 318, p. 451-475.
52. LIPPMAN (R.-W.), MARTI (H.-V.) et CAMPBELL (D.-H.). — Nephrotoxic globulin nephritis. *Arch. path.*, 1952, 53, p. 1-4.
53. LIPPMAN (R.-W.), MARTI (H.-V.), JACOBS (E.) et CAMPBELL (D.-H.). — Nephrotoxic globulin nephritis III effect of certain biological variables. *Arch. path.* 1954, 57, p. 254-261.
54. LUCKENS (F.-D.) et LONGCOPE (W.-T.). — Experimental acute glomerulonephritis. *J. Exp. Med.* 1931, 53, p. 511-526.
55. MARGOLIS (G.), FORBUS (W.-D.), KIRBY (G.-P.) et LIDE (T.-N.). — Glomerulonephritis in experimental brucellosis in dogs. *Am. J. path.*, 1947, 23, p. 981-990.
56. MASUGI (M.). — Tr. Japan. path. Soc., cité par Smadel (88).
57. — Über das Wesen der Spezifischen Voränderungen der Niere und der Leber durch das Nephrotoxin bzw das Hepatotoxin. Zugleich ein Beitrag zur pathogenese des Glomerulonephritis und der eklamptischen Lebererkrankung. *Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. path.* 1933, 91, p. 82-111.
58. MASUGI (M.) et ISIBASI (T.). — Über allergische Vorgänge bei Allgemeininfektion vom Standpunkt der Experimentellen Fäschung Zugleich ein Beitrag zur pathogenese der diffusen glomerulonephritis und periarteritis nodosa. *Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. path.*, 1936, 96, p. 391-425.
59. MASUGI (M.) et SATO (Y.). — Über die allergische Gewebsreaktion der Niere. Zugleich ein Experimenteller Beitrag zur pathogenese der diffusen glomerulonephritis and periarteritis nodosa. *Virchows Arch. f. path. Anat.* 1934, 293, p. 615-664.

60. MC LEAN (C.-R.), FITZGÉRALD (J.-D.-L.), YOUNGHUSBAND (O.-Z.) et HAMILTON (J.-D.). — Diffuse Glomerulonephritis induced in rabbits by small intravenous horse serum. *Arch. path.*, 1951, 51, p. 1-11.
61. MIDDLETON (E.), MIDDLETON (E.-B.) et SEEGAL (B.-C.). — Effect of injecting rats with homologous renal tissue mixed with adjuvants or streptococci. *Arch. path.*, 1953, 56, p. 125-134.
62. MOORE (D.-H.). — Species differences in serum proteins. *J. of. Biol. Chem.*, 1945, 161, p. 26-42.
63. MORE (R.-H.) et WAUGH (D.). — Diffuse glomerulonephritis in rabbits by massive injection of bovine serum γ globulin. *J. Exp. Med.*, 1949, 89, p. 541-554.
64. MORE (H.) et KOBERNICK (S.-D.). — Arteritis, carditis, glomerulonephritis and bilateral cortical necrosis induced in rabbits. *Arch. path.*, 1951, 51, p. 361-378.
65. OLHAGEN (B.) et SVANBORG (A.). — Attempts to produce experimental lipid nephrosis with tridione, *Scand. J. Clin. and Invest.*, 1953, 5, p. 146-150.
66. OGAWA (S.) et SOTO (T.). — Über der Verhalten des Komplementgehaltes in serum im Laufe des experimentellen Glomerulonephritis. *Tr. Soc. path. Japan*, 1938, 28, p. 212-223.
67. PASTEUR-VALLERY-RADOT (L.), DEROT (M.) et Mlle GAUTHIER-VILLARS (P.). — Néphrites expérimentales obtenues par l'injection aux lapins de filtrats streptococciques. *Ann. de Méd.* 1935, 38, p. 100-115.
68. PEARCE (R.-M.). — Problems of experimental nephritis. *Arch. Int. med.*, 1910, 5 p. 133-164.
69. PECK (J.-L.) et THOMAS (L.). — Failure to produce lesions or auto-antibodies in rabbits by injecting tissue extracts, streptococci and adjuvants : *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1948, 69, p. 451-453.
70. RAVAUULT (P.). — Néphrose lipoidique in Elements de Pathologie Interne. 2 volumes, 2115 p. *Edit. Camugli*, Lyon, 1949.
71. PRESSMAN (D.). — The zone of localization of anti-tissue antibodies as determined by the use of radioactive tracers. *J. Allergy*, 1951, 22, p. 387-396.
72. PRESSMAN (D.), EISEN (H.-N.) et FITZGÉRALD (P.-J.). — The zone of localization of antibodies IV the rate of anti-mouse kidney serum fixation. *J. Immun.*, 1949, 64, p. 281-287.
73. PRESSMAN (D.), EISEN (H.-N.), SIEGEL (M.), FITZGÉRALD (P.-J.), SHERMAN (B.) et SILVERSTEIN (A.). — The zone of localization of antibodies. The use of radioactive sulfur 35 as a label for anti-kidney serum. *J. Immun.*, 1950, 65, p. 559-569.
74. PRESSMAN (D.), KORNGOLD (L.) et HEYMANN (W.). — Localizing properties of anti-rat kidney serum prepared in ducks. *Arch. path.* 1953, 55, p. 347-348.

75. RAMMELKAMP (C.-H.), WEAVER (R.-S.) et DINGLE (J.-H.). — Significance of epidemiological differences between acute nephritis and acute rheumatic fever. *Trans. Assoc. Am. phys.* 1952, 65, p. 168-175.
76. READER (R.-W.). — Serum complement in acute nephritis. *Brit. J. Exp. path.*, 1948, 29, p. 255-263.
77. REED (R.-W.) et MATHESON (B.-H.). — Experimental nephritis due to type specific streptococci. *J. Infect. dis.*, 1954, 95, p. 194-212.
78. REILLY (J.), COMPAGNON (A.), LAPORTE (A.) et DU BUIT (H.). — Le rôle du système nerveux en pathologie rénale, 1 volume, 111 pages, *Masson Editeur*, Paris, 1942.
79. REJHOLEC (V.), VANGURA (A.), WAGNER (A.) et MANDLIKOWA (Z.). — Immunotoxicita ledvin III Organove protilatky u. Glomerulonefridit, *Sborn, Lek.*, 1952, 65, p. 195-216.
80. RICH (A.-R.), BUMSTEAD (J.-H.) et FROBISTER (M.). — Experimental glomerulonephritis. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1929, 26, p. 397-409.
81. RICH (A.-R.), BERTRONG (M.) et BENETT (I.-L.). — The effect of cortisone on the experimental cardiovascular and renal lesions produced by anaphylactic hypersensitivity. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1950, 87, p. 549-568.
82. RUITTON (P.). — *Thèse* Lyon, 1955.
83. SCHWAB (L.). — Cité par G. Voisin (95).
84. SCHWAB (L.), MOLL (F.-C.), HALL (T.), BEAN (H.), KIRCK (M.), HAWN (C.-V.) et JANEWAY (C.-A.). — Experimental hypersensitivity in the rabbit. *J. Exp. Med.*, 1950, 91, p. 505-526.
85. SCHWENTKER (F.-F.) et COMPTON (F.-C.). — The production of kidney antibodies by injection of homologous kidney plus bacterial. *J. Exp. Med.*, 1939, 70 p. 223-230.
- 85'. SEEGAL (B.-C.) et LOEB (E.-N.). — The production of acute glomerulonephritis in rats by the injection of rabbit anti-rat placenta serum. *J. Exp. Med.*, 1946, 84, p. 211-221.
86. SEEGAL (D.), LITTLE (J.-D.), LOEB (E.-N.), JOST (E.-L.) et DAVIS (G.). — On the exacerbation in chronic glomerulonephritis. *J. Clin. Invest.*, 1940, 19, p. 569-589.
87. SMADEL (J.-E.). — Experimental nephritis in rats induced by injection of antikidney serum III pathological studies of the acute and chronic diseases. *J. Exp. Med.*, 1937, 65, p. 541-556.
88. — Experimental nephritis in rats induced by injection of anti-kidney : Serum preparation and immunological studies of nephrotoxins. *J. Exp. Med.*, 1936, 64, p. 921-944.
89. SMADEL (J.-E.) et FARR (I.-E.). — Experimental nephritis in rats induced by injection of anti-kidney serum Clinical and functional studies. *J. Exp. Med.*, 1937, 65, p. 527-540.

90. SMADEL (J.-E.) et SWIFT (H.-F.). — Experimental nephritis in rats induced by injection of anti-kidney serum. Chronic nephritis of insidious development following apparent recovery from acute nephrotoxic nephritis. *J. Exp. Med.*, 1941, 74, p. 345-358.
 91. SOLOMON (D.-H.), GARDELLA (J.-W.), FANGER (H.), DETHIER (F.-M.) et FERREBEE (J.-W.). — Nephrotoxic nephritis in rats : evidence for glomerular origin of the kidney, damage. *J. Exp. Med.*, 1949, 90 p., 267-278.
 92. SPRUNT (D.-H.), ROGERS (D.-H.) et DULANEY (A.-D.). — Auto-antibodies to in vivo damaged kidney, relationship to nephrotoxin. *Fed. Proceed.*, 1950, 9, p. 344-345.
 93. SWIFT (H.-W.) et SMADEL (J.-E.). — Privation of the injurious effect of nephrotoxins in vivo by anti-kidney extracts. *J. Exp. Med.*, 1937, 65, p. 557-564.
 94. VEIL (W.-H.) et BUCHHOLZ (D.). — Der Komplement schwund im Blute. *Klin. Wehnschr.*, 1932, 11, p. 2019-2031.
 95. VOISIN (G.). — Les auto-anticorps cytotoxiques, p. 225-264 in. *Les maladies par auto-anticorps*. 1 volume, 285 pages. Masson édit., Paris, 1955.
 96. VORLAENDER (K.-O.). — Die Bewertung von Autoimmunisierungsnachweisen beim Klinischen Erkrankungen und ihre Abhängigkeit von der Methodik. *Klin. Wehnschr.*, 1953, 31, p. 748-751.
 97. WASCHSTEIN (S.). — Studies on nephrotoxic action of d-serine in rat. *J. Lab. and Clin. Med.*, 1947, 32, p. 1130-1135.
 98. WAUGH (D.) et MORE (R.-H.). — Experimental globulin glomerulonephritis in rabbits. *J. Exp. Med.*, 1952, 95, p. 555-570.
 99. WEINREB (M.-S.), SOULES (K.-H.) et WISSLER (R.-W.). — Quantitative studies of acute nephrotoxic nephritis in rats. *Am. J. path.*, 1953, 30, p. 311-336.
 100. WILSON (G.-W.) et OLIVER (J.). — Experiments on the production of specific antiserum. Nephrotoxins; their specificity as demonstrated by the method of selective absorption. *J. Exp. Med.*, 1920, 32, p. 183-198.
 101. WISSLER (R.-W.), SMULL (K.) et LESH (J.-B.). — The effect of various horse serum fractions in producing cardiovascular and renal lesions in rabbits. *J. Exp. Med.*, 1949, 90, p. 577-594.
-

Table des Matières

	PAGES
CHAPITRE I. — <i>Les différents moyens de réaliser des néphropathies expérimentales</i>	13
Historique	13
Les différentes techniques	14
CHAPITRE II. — <i>La technique utilisée</i>	23
CHAPITRE III. — <i>Les résultats</i>	27
A) Résultats globaux	27
B) Protéïnémie	33
C) Etude électrophorétique du sérum et des urines	37
D) Résultats anatomo-pathologiques	41
CHAPITRE IV. — <i>Commentaires</i>	47
I. Comparaison entre la maladie obtenue et la maladie humaine	47
II. Comparaison entre maladie humaine et maladie expérimentale au point de vue physiopathologique	49
CONCLUSIONS	59
BIBLIOGRAPHIE	61

IMPRIMERIE DE TRÉVOUX — J. PATISSIER.
